



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**AMPLIANDO EL ALCANCE ESTRUCTURAL
DE LA BORILACIÓN CATALIZADA POR COBRE
DE ALQUENOS ACTIVADOS Y ALQUINOS**

ABRAHAM LÓPEZ MOURE

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González

Catedrático (UAM)

Dr. Ramón Gómez Arrayás

Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2013

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Juan Carlos Carretero González y del Profesor Titular Ramón Gómez Arrayás.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante los proyectos CTQ2009-07791 y CTQ2010-15927, así como por la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid mediante el programa AVANCAT S2009/PPQ-1634. Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPU-UAM).

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Juan Carlos Carretero González por ofrecerme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral y por la formación recibida a lo largo de estos años. Asimismo, quiero agradecer al Dr. Ramón Gómez Arrayás su incondicional ayuda tanto en la labor experimental como en la escritura de esta Tesis Doctoral.

Igualmente me gustaría dar las gracias al resto de componentes del grupo de investigación por los buenos consejos y ayuda prestada: Dra. Inés Alonso, Dr. Javier Adrio, Dra. Tati Fernández, Dra. Nuria Rodríguez y Dr. Pablo Mauléon.

Durante todos estos años he tenido el placer de trabajar y convivir con muchos compañeros de laboratorio. Quiero daros las gracias a todos por vuestros consejos y ayuda prestada, vuestra compañía ha hecho mucho más llevadero el duro trabajo de laboratorio: Dr. Jorge Hernández, Dr. Alfonso García, Dr. Rafael Castillo, Pablo Domingo, Elier Hernando, Dr. Ana M^a López, María González, Dr. Silvia Padilla, Dr. Beatriz Urones, Alberto Ponce, Ana Castillo. Especialmente quiero agradecer a Alvaro G. Bonet, Jose Antonio Romero y Dr. Pablo Mauleón por su colaboración directa en la realización de parte del trabajo recogido en esta memoria.

También me gustaría agradecer a todos los compañeros del Módulo-01 -los que recientemente han llegado, los que ya se han ido y los que todavía siguen estando- toda la ayuda prestada y los buenos momentos vividos durante este tiempo, será difícil olvidar la experiencia

Deseo agradecer por último al Prof. Vladimir Gevorgyan por brindarme la oportunidad de realizar una estancia predoctoral en su grupo investigador, así como a todos los integrantes del mismo por el apoyo prestado.

*“Nadie sabe realmente de todo lo que podría ser capaz
hasta que olvida todo de lo que se cree incapaz”*

-La eterna fragilidad del instante-

Xergio Córdoba

INDICE

1. INTRODUCCIÓN: NUCLEÓFILOS DE BORO TRIVALENTES EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS ORGANOBORÓNICOS Y PRECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR

1.1- Perspectiva histórica de los compuestos organoborados	1
1.2- Importancia de los ácidos borónicos y sus derivados	4
1.2.1- Propiedades fisicoquímicas de los ácidos y ésteres borónicos	4
1.2.2- Síntesis de ácidos y ésteres borónicos	9
1.2.3- Especies de boro trivalente nucleófilas en la síntesis de derivados organoborados	16
1.3- Antecedentes de nuestro grupo de investigación	24
1.4- Planteamiento y objetivo general de la tesis doctoral	32

2. BORILACIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE ALQUENIL SULFONAS CATALIZADA POR SALES DE COBRE(I)

2.1- Borilación conjugada enantioselectiva de alquenos activados catalizada por cobre(I).....	37
2.1.1- Importancia de los compuestos organoborados con quiralidad en C _α	37
2.1.2- Preparación de derivados organoborados con quiralidad en C _α : Hidroboración asimétrica.....	41

2.1.3- Empleo de reactivos de diboro [(R ₂ O)B-B(OR ₂)] en la borilación conjugada asimétrica catalizada por Cu ^I de sistemas aceptores α,β insaturados.....	45
2.1.3.1- Estudios iniciales y mecanismo de la reacción de borilación conjugada	45
2.1.3.2- Variante enantioselectiva de la borilación conjugada catalizada por Cu ^I	56
2.2- Objetivos	68
2.3- Borilación conjugada enantioselectiva de vinil sulfonas catalizada por cobre(I).....	70
2.3.1- Síntesis de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo.....	70
2.3.2- Optimización de las condiciones de reacción.....	73
2.3.3- Estudio cinéticos competitivos entre fenil sulfonas y 2-piridil sulfonas	83
2.3.4- Alcance estructural de la reacción de borilación conjugada	85
2.3.4.1- Síntesis de las sulfonas α,β-insaturadas de partida	85
2.3.4.2- Alcance estructural de la borilación conjugada asimétrica de sulfonas α,β-insaturadas	88
2.3.4.3- Extensión del alcance estructural a vinil sulfonas α,β-disustituidas.....	92
2.3.4.4- Extensión del alcance estructural a sulfonas α,β-insaturadas-β,β-disustituidas	93
2.3.4.5- Extensión del alcance estructural a dienil sulfonas	96
2.3.5- Exploración de otras posibilidades reactivas de los productos de borilación	98
2.3.6- Asignación configuracional 1.....	100
2.3.7- Interpretación mecanística	102

2.4- conclusiones.....	103
-------------------------------	------------

3. BORILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES CATALIZADA POR SALES DE COBRE(I)

3.1- Reacción de hidrobtoración de alquinos catalizada por metales de transición	109
3.1.1- Importancia de los derivados vinil-boro en síntesis orgánica	109
3.1.2- Síntesis de vinilboronatos: Hidrobtoración de alquinos terminales	112
3.1.3- Reacción de borilación de alquinos catalizada por Cu ^I	118
3.1.3.1- Hidrocupración	120
3.1.3.2- Borilcupración	122
3.1.4- Borilación α -regioselectiva (adición tipo Markovnikov) de alquinos terminales.....	127
3.2- objetivos	130
3.3- Reacción de borilación regioselectiva de alquinos terminales e internos catalizada por complejos de Cu^I	133
3.3.1- Borilación α -regioselectiva de alquinos terminales.....	133
3.3.1.1- Influencia del ligando en la reacción de borilación de aril propargil tioéteres.....	133
3.3.1.2- Reacción de borilación de aril propargil sulfonas	140
3.3.1.3- Evaluación del efecto director de grupos funcionales en la posición propargílica	141

3.3.1.4- Interpretación mecanística, estudios de deuteración	147
3.3.1.5- Estudios de escalado y disminución de la carga catalítica	152
3.3.2- Borilación regioselectiva de alquinos internos	154
3.3.2.1- Influencia del ligando en la borilación de 2-butenil aril tioéteres	155
3.3.2.2- Evaluación del efecto director de grupos funcionales en la posición propargílica	158
3.3.2.3- Estudios de escalado y disminución de la carga catalítica	167
3.3.2.4- Interpretación mecanística, estudios teóricos computacionales	169
3.3.3- Aplicaciones sintéticas de los productos de borilación	174
3.3.3.1- Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura	175
3.3.3.2- Reacción de Chan-Lam-Evans, síntesis de alil vinil éteres	177
3.4- Estudio de la versatilidad sintética de los vinilboronatos funcionalizados en la posición alílica.....	174
3.4.1- Funcionalización de la agrupación vinilboronato: Reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por metales de transición.....	175
3.4.1.1- Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.....	175
3.4.1.2- Reacción de Chan-Evans-Lam: síntesis de alil vinil éteres	179
3.4.2- Funcionalización de los productos de borilación conservando la función vinilboronato: Reacciones de sustitución alílica	181
3.4.2.1- Derivatización mediante reacción de Tsuji-Trost	184
3.4.2.2- Derivatización mediante sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por cobren en vinilboronatos 1,1-disustituidos	185
3.4.2.3- Derivatización mediante sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por cobre en vinilboronatos trisustituidos	196

3.4.2.4- Control de la regioselectividad de la reacción de sustitución alílica de vinilboronatos terciarios. Síntesis de alilboronatos cuaternarios	203
---	-----

3.5- Desarrollo de una versión “one-pot” para la secuencia borilación /sustitución alílica	210
---	------------

3.6-Reacción de carboboración intramolecular de alquinos	213
---	------------

3.7- Conclusiones	217
--------------------------------	------------

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1- Materiales y métodos	227
--	------------

4.2- Reacción de borilación conjugada enantioselectiva catalizada por cobre sobre aril y heteroaril vinyl sulfonas.	229
---	------------

4.2.1- Consideraciones generales	229
--	-----

4.2.2- Síntesis de aril y heteroaril sulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas	230
--	-----

4.2.3- Borilación conjugada enantioselectiva de sulfonas α,β -insaturadas catalizada por Cu	242
--	-----

4.2.4- Experimentos cinéticos competitivos	255
--	-----

4.3- Reacción de borilación regioselectiva de alquinos terminales e internos catalizada por complejos de Cu	256
--	------------

4.3.1- Consideraciones generales	256
--	-----

4.3.2- Síntesis de alquinos terminales portadores de un grupo funcional en posición propargílica.	256
--	-----

4.3.3- Borilación regioselectiva de alquinos terminales portadores de un grupo funcional en posición propargílica catalizada por Cu	262
4.3.4- Síntesis de alquinos internos portadores de un grupo funcional en posición propargílica.....	273
4.3.5- Borilación regioselectiva de alquinos internos portadores de un grupo funcional en posición propargílica catalizada por Cu	278
4.3.6- Estudios mecanísticos. Reacción de borilación regioselectiva de alquinos catalizada por Cu empleando sustratos marcados con deuterio	292
4.3.7- Aplicaciones sintéticas de los productos de borilación.....	294
4.3.7.1- Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.....	294
4.3.7.2- Reacción de Chan-Lam-Evans. Formación de alil vinil éteres	296
4.3.8- Reacción de sustitución alílica sobre los productos de borilación. Hidroboración formal regioselectiva de alquinos internos no activados.....	298
4.3.8.1- Reacción de sustitución alílica empleando nucleófilos estabilizados, reacción de Tsuji-Trost	298
4.3.8.2- Reacción de alquilación alílica catalizada por Cu empleando reactivos de Grignard como nucleófilos.	300
4.3.8.3- Reacción de Matteson viníloga en vinil boronatos portadores de una función fenilsulfona en posición alílica. Síntesis de alil boronatos	313
4.3.9- Reacción de borilación/sustitución alílica en versión “one-pot”	320
4.3.10- Reacción de carboboración intramolecular	322

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica:

Ad:	Adamantilo
Ar:	Aromático
B ₂ (pin) ₂	Bis(pinacolato)diboro
Bn:	Bencilo
BINAP:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
<i>t</i> Bu:	tert-Butilo
cat:	Catalizador
Conv:	Conversión
Cy:	Ciclohexilo
DCE:	Dicloroetano
dppb:	1,4-(difenilfosfino)butano
dppp:	1,3-(difenilfosfino)propano
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5,3,0]undec-7-eno
DFT:	Teoría del Funcional Densidad
DMA:	Dimetilacetamida
DME:	Dimetoxietano
DMF:	Dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
DPEphos:	Bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter
Dppf:	Difenilfosfinoferroceno
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
equiv:	Equivalente
E ⁺ :	electrófilo
EWG:	Grupo atractor de electrones
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
Hal:	Halógeno
HBcat:	Catecolborano

HBpin:	Pinacolborano
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
(<i>R,S</i>)-Josiphos I:	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina
KHMDS:	Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
L*:	Ligando quiral
(<i>S,S</i>)-MeDuphos:(+)-1,2-Bis[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5dimetilfosfolano]	benceno
Ms:	Metanosulfonilo
Nu ⁻ :	Nucleófilo
Py:	Piridina
QUINAP:	1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
(<i>R,R</i>)-QuinoxP*:	(<i>R,R</i>)-(-)-2,3-Bis(<i>tert</i> -butilmetilfosfino) quinoxalina
(<i>R</i>)-SEGPPOS:	(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5' diil-bis (difenilfosfina)
Sphos:	2-Diciclohexilfosfino-2',6' dimetoxibifenilo
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
(<i>R,R</i>)-Taniaphos I:	(<i>R_P</i>)-1-[(<i>R</i>)-α-(Dimetilamino) (difenilfosfino) benzil]-2-difenilfosfinoferroceno
ta:	temperatura ambiente
TBDMS:	tert-Butil-dimetilsililo
THF:	Tetrahidrofurano
TBDMS:	tert-Butil-dimetilsililo
TIPS:	triisopropilsililo
Xantphos:	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
Xphos:	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6' triisopropilbifenilo

**INTRODUCCIÓN: NUCLEÓFILOS DE BORO TRIVALENTES EN LA
SÍNTESIS DE DERIVADOS ORGANOBORADOS Y PRECEDENTES DEL
GRUPO INVESTIGADOR**

1.1- PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LOS COMPUESTOS ORGANOBORADOS

“...When we were exploring the hydroboration reaction, many individuals expressed skepticism to me as to the wisdom of devoting so much research effort to this reaction. After all, hydroboration produced organoboranes. At the time we started, only three things were really known about organoboranes: (1) they were oxidized by air; (2) they were stable to water; (3) they formed addition compounds with bases. Besides, relatively little new chemistry of organoboranes had appeared since the original classic publication by Frankland in 1862. Many individuals took the position that the lack of published material in this area meant that there was little of value there...”¹ Estas palabras datan del año 1987 y pertenecen al Profesor H. C. Brown, uno de los investigadores pioneros en el estudio y desarrollo de la química de los derivados de organoboro y galardonado con el Premio Nobel de Química de 1979 por sus investigaciones en este campo. Estas afirmaciones, realizadas con posterioridad a la obtención de este galardón, resaltan de manera sutil, pero contundente, la importancia de la investigación básica como motor del desarrollo tecnológico y de creación de riqueza. No en vano, los descubrimientos llevados a cabo en los laboratorios de H. C. Brown sentaron las bases del desarrollo ulterior de la química de estos derivados.² Buena prueba de ello lo indican las numerosas aplicaciones sintéticas disponibles en la literatura de los productos resultantes de la hidroborcación de compuestos insaturados desarrollada por este grupo.³

Resulta especialmente relevante mencionar también el profundo impacto de estos trabajos en la generación de investigadores emergentes de la época: “...*The book was "Hydroboration" written by Professor Herbert C. Brown of Purdue University. It seemed to be an interesting book, so, I bought it. This book changed the course of my career, and*

¹ H. C. Brown, B. Singararn; *Pure&Appl. Chem.*, **1987**, 59, 879.

² Para una revisión del trabajo llevado a cabo en este grupo de investigación, véase: *From Little Acorns to Tall Oaks - from Boranes through Organoboranes*, Nobel Lectures, Chemistry 1971-1980, Editor-in-Charge Tore Frängsmyr, Editor Sture Forsén, World Scientific Publishing Co., Singapore, 1993.

³ a) *Hydroboration*, H. C. Brown, W. A. Benjamin, New York, 1962. b) R. Köster, *Pure&Appl. Chem.* **1977**, 49, 765. c) *The Roles of Boron and Silicon*, S. E. Thomas; Oxford Chemistry Primers No.1; 1991.

*my fascination with the chemistry of hydroboration reaction and organoboron compounds thus prepared by hydroboration began after reading the book. I immediately wrote to Professor Brown requesting to work as a postdoctoral research fellow... He kindly wrote me a letter of acceptance, and I began a study of the stereochemistry of hydroboration reaction at Purdue (1963-65)”*⁴ Estas palabras pertenecen al Profesor Akira Suzuki, quien, fascinado por la química de los derivados organoborados, decidió expresar su deseo de unirse al grupo del Profesor H. C. Brown como investigador postdoctoral. Posteriormente, el Profesor Akira Suzuki desarrolló su carrera investigadora de manera independiente en la Universidad de Hokkaido, Japón, predominantemente en el campo de las aplicaciones sintéticas de derivados organoborados, siendo galardonado en el año 2010 con el Premio Nobel de Química por sus trabajos sobre la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd usando como agentes de acoplamiento ácidos y ésteres borónicos (galardón recibido de manera conjunta con el Profesor Ei-chi Negishi -quien curiosamente también había desarrollado parte de su carrera investigadora en el grupo de H. C. Brown- y el Profesor Richard F. Heck).⁵



Prof. H. C. Brown

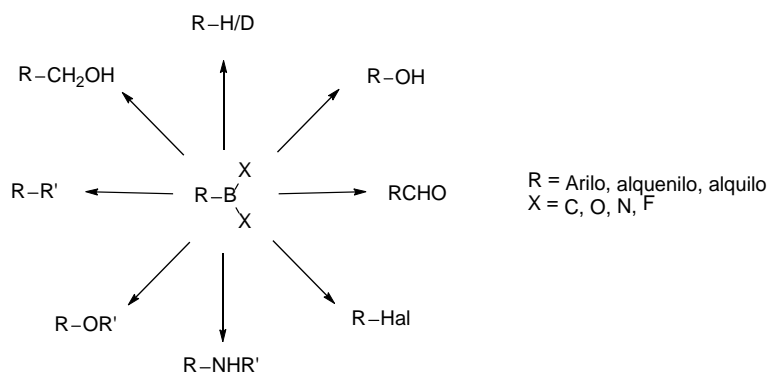


Prof. Akira Suzuki

⁴ A. Suzuki, *Heterocycles*, **2010**, 80, 15.

⁵ Para una revisión del trabajo llevado por este grupo de investigación, véase: *Cross-coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way for C-C Bonding, The Nobel Prizes 2010*, Editor Karl Grandin, [Nobel Foundation], Stockholm, 2011.

Resulta verdaderamente impactante comprobar cómo lo que inicialmente comenzó como un estudio de las propiedades de los derivados de organoboro, movido principalmente por la curiosidad de un reducido grupo de investigadores, ha dado lugar a un desarrollo posterior de innumerables aplicaciones sintéticas que han posicionado a estos sustratos como intermediarios muy versátiles tanto en el campo de la química clásica como en la química catalizada por metales de transición. El Esquema 1.1 destaca, de una manera muy resumida y a modo de ejemplo, algunas de las incontables posibilidades sintéticas de estos compuestos.



Esquema 1.1

Desde una perspectiva histórica, podría pensarse que tras esta intensa actividad investigadora a lo largo de la segunda mitad del siglo XX y primera mitad del XXI, la síntesis y aplicaciones sintéticas de los compuestos de organoboro han alcanzado su madurez, no siendo esperable en la actualidad un ritmo de innovación tan intenso como en el pasado. Sin embargo, resulta indudable que vivimos una nueva edad de oro de la química de boro. Resulta muy difícil ojear una revista sin encontrar varios artículos con nuevos avances relevantes en este campo. Éstos incluyen, por ejemplo, reacciones de borilación C–H catalizada por metales,⁶ el empleo de compuestos de boro con una

⁶ Para un revisión bibliográfica, véase: a) I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. Véase también: b) H. Chen, S. Schlecht, T. C.

elevada congestión estérica en química de pares de Lewis frustrados⁷ y nuevas aplicaciones catalíticas de estas especies o la irrupción de los compuestos organoboro en química médica como agentes terapéuticos.⁸ Los compuestos de organoboro, tanto moléculas discretas como de naturaleza polimérica, han demostrado exhibir un buen número de propiedades fisicoquímicas muy atractivas que están encontrando aplicaciones en muy diversas áreas de la ciencia y la innovación. Esta realidad pone de relieve la atemporalidad de las palabras con las que el Profesor H. C. Brown cerraba su intervención en la ceremonia de entrega del Premio Nóbel de Química: “...*In 1938, when I received my Ph. D. degree, I felt that organic chemistry was a relatively mature science, with essentially all of the important reactions and structures known. There appeared to be little new to be done except the working out of reaction mechanisms and the improvement of reaction products. I now recognize that I was wrong. I have seen major new reactions discovered. Numerous new reagents are available to us. Many new structures are known to us. We have at hand many valuable new techniques. I know that many of the students of today feel the same way that I did in 1938. But I see no reason for believing that the next 40 years will not be as fruitful as in the past...*”²

1.2- IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS BORÓNICOS Y SUS DERIVADOS

1.2.1- Propiedades fisicoquímicas de los ácidos y ésteres borónicos

De entre la gran variedad de derivados organoborados disponibles en la literatura actual, los ácidos borónicos y sus correspondientes ésteres (comúnmente denominados boronatos) ocupan un lugar privilegiado por sus características fisicoquímicas y su

Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, 287, 1995. c) J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka Jr., M. R. Smith III, *Science*, **2002**, 295, 305.

⁷ Para una revisión bibliográfica, véase: D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 46.

⁸ Para revisiones bibliográficas, véase: a) S. J. Baker, J. W. Tomshob, S. J. Benkovic, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4279. b) R. Smoum, A. Rubinstein, V. M. Dembitsky, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4156.

reactividad.⁹ Aunque la química de los compuestos de organoboro acaparó una gran atención desde la segunda mitad del siglo 20, principalmente debido a los trabajos del grupo de Brown, la química de los ácidos borónicos y sus derivados permaneció estancada hasta finales de los años 70. En comparación con los reactivos organometálicos típicos como los compuestos organometálicos de litio o magnesio o de metales de transición, la diferencia en electronegatividad entre el boro y el carbono es relativamente pequeña (B: 2.04; C: 2.55), a la vez que el enlace C–B es fuerte (77 kcal/mol). Por esta razón, los compuestos de organoboro, en ausencia de un catalizador normalmente exhiben una reactividad muy baja frente a electrófilos tales como derivados halogenados. En 1979, Suzuki y Miyaura publicaron la reacción de acoplamiento cruzado entre alquénilboranos, alquénilboronatos y ácidos arilborónicos con derivados halogenados de tipo alquénilo, alquínilo, arilo, alilo y bencilo en presencia de un catalizador de Pd⁰ y una base.¹⁰ También en 1979, Hoffmann y Zeiss describieron la adición estereoselectiva de ésteres alilborónicos a aldehídos.¹¹ Estos descubrimientos estimularon un enorme interés en la química de los ácidos borónicos y sus derivados, catapultando esta química a la vanguardia de la investigación en este campo. Actualmente puede decirse que los ácidos borónicos y sus derivados han modificado profundamente la síntesis, tanto a nivel académico como industrial de materiales y medicamentos.

Estructuralmente, estos derivados son compuestos trivalentes en los que el átomo de boro está directamente unido a un átomo de carbono (que puede presentar hibridación sp, sp² o sp³) y a dos átomos de oxígeno, bien como grupos hidroxilo (ácidos borónicos) o como grupos alcóxido (ésteres borónicos o boronatos) (Figura 1.1). El átomo de boro presenta una hibridación sp² en su estado fundamental, con una geometría trigonal plana con un orbital de tipo p vacío ortogonal al plano de los sustituyentes y solamente seis

⁹ Para una revisión exhaustiva de las propiedades, síntesis y aplicaciones sintéticas de ácidos y ésteres borónicos, véase: a) *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*; Hall, D. G. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. b) *Contemporary Boron Chemistry*, ed. M. Davidson, A. K. Hughes, T. B. Marder and K. Wade, RSC, Cambridge, 2000.

¹⁰ a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437. b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866. c) N. Miyaura, T. Yano, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2865. d) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513.

¹¹ R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 306.

electrones de valencia. Aunque son neutros, estos organoboranos son isoelectrónicos con los carbocationes, lo que le confiere unas propiedades típicas de átomos deficientes de electrones. Con un rango de aproximadamente 1.35 Å – 1.39 Å, los enlaces B–O son significativamente más fuertes que los enlaces C–O (130 Kcal/mol frente a 92 Kcal/mol) debido a la donación parcial del par de electrones libres del oxígeno hacia el orbital p vacío del átomo de boro que confiere un carácter parcial de doble enlace. De manera contraria, los enlaces B–C son ligeramente más débiles que los enlaces C–C (77 Kcal/mol frente a 85 Kcal/mol).¹²

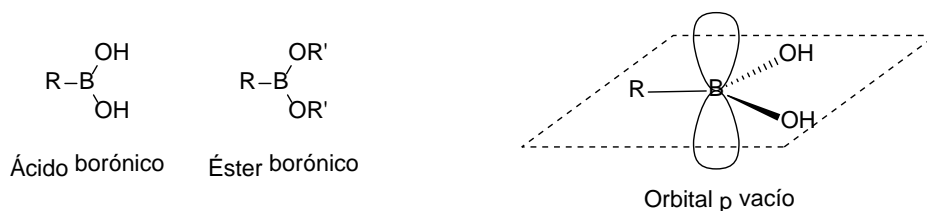


Figura 1.1

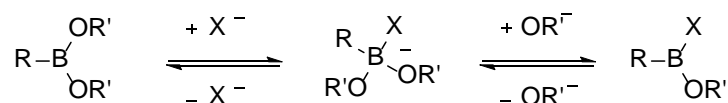
La mayoría de los ácidos borónicos son sólidos cristalinos, resultando sencilla su manipulación en presencia de aire o humedad. A pesar de la menor estabilidad del enlace B–C en comparación con el enlace B–O, la cinética de reacción de la ruptura oxidativa del enlace B–C es lenta, lo que facilita su manipulación en atmósfera abierta. Además, poseen una alta resistencia a la hidrólisis en un amplio rango de pH. Generalmente, estos reactivos pueden almacenarse durante tiempos prolongados, si bien pueden sufrir deshidratación (véase más adelante) o, en algunos casos, son propensos a la oxidación por el aire o a una degradación gradual. En estos casos, bien los correspondientes ésteres boronatos, o las especies alquiltrifluoroboratos¹³ suelen ofrecer una alternativa muy práctica al resultar especies más estables presentando una reactividad similar.

¹² M. Sana, G. Leroy, C. Wilante, *Organometallics*, **1991**, 10, 264.

¹³ Para una revisión bibliográfica sobre este tipo de derivados: a) G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2009**, 12, 811. Para la preparación de organotrifluoroboratos ($[R-BF_3]K$) a partir de ácidos borónicos, véase: b) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9385; y referencias allí citadas.

Desde un punto de vista medioambiental, los ácidos y ésteres borónicos no presentan un riesgo elevado, pues su degradación genera como producto final ácido bórico, especie que posee unos bajos niveles de toxicidad en humanos.¹⁴ De hecho, un estudio toxicológico de su especie homóloga borato ha demostrado que sería necesario una ingesta de 3.3 g diarios de esta especie para alcanzar niveles de toxicidad que supongan un riesgo para salud en humanos.¹⁵

Dado que el átomo de boro electrón-deficiente posee un orbital p vacante, estos derivados reaccionan de manera general con bases de Lewis convirtiéndose en boratos tetravalentes aniónicos, que son compuestos isoelectrónicos con los compuestos carbonados neutros (Esquema 1.2). Esto puede dar lugar a un posible intercambio de ligandos en presencia de especies aniónicas. Sin embargo, de manera general, las energías de enlace B–X suelen ser más débiles que la energía de enlace B–O (a excepción del enlace B–F), lo que supone que, en presencia de otros ligandos en disolución, estas especies no suelen verse afectadas por un intercambio de ligandos.



Esquema 1.2

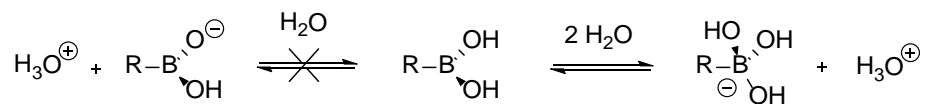
También debido a sus propiedades como ácidos de Lewis, los derivados de ácidos borónicos en H₂O tienden a coordinarse a un grupo OH para formar la correspondiente especie aniónica tetraédrica en lugar de actuar como un ácido de Brønsted cediendo un protón a la molécula de agua. De este modo, la acidez de los ácidos borónicos en agua es comparable a la de los fenoles. Por ejemplo, el *pK_a* del ácido fenilborónico es 8.9, si bien los ácidos alquilborónicos poseen un carácter ácido más débil.¹⁶ Este rasgo característico confiere a estos sustratos excelentes propiedades de solubilidad y absorción vía oral, ya

¹⁴ P. A. Fail, R. A. Chapin, C. J. Price, J. J. Heindel, *Reprod. Toxic.*, **1998**, 12, 1.

¹⁵ S. A. Hubbard, *Biol. Trace Elem. Res.* **1998**, 66, 343.

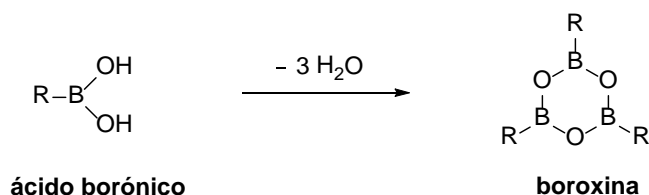
¹⁶ a) J. P. Lorand, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 769. b) P. R. Westmark, S. J. Gardiner, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11093.

que el equilibrio entre la forma trigonal plana neutra y la tetraédrica aniónica sucede en condiciones fisiológicas. (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

La mayoría de los ácidos borónicos sufren con relativa facilidad deshidratación para formar un anhídrido cíclico trimérico denominado boroxina (1,3,5-trioxa-2,4,6-triborinano, Esquema 1.4). Este proceso normalmente tiende a producirse de manera espontánea a temperatura ambiente o en el proceso de secado del producto, lo que dificulta la obtención de derivados de ácido borónico sin contaminar por la correspondiente boroxina. Sin embargo, aparte de problemas en la caracterización (análisis elemental variable y puntos de fusión no reproducibles), éste raramente supone un problema serio en el desarrollo de aplicaciones sintéticas, siendo el ácido borónico y la boroxina generalmente indistinguibles.



Esquema 1.4

Los ácidos borónicos reaccionan con alcoholes, con pérdida de agua, para formar ésteres borónicos (o boronatos). Con alcoholes simples, los productos son muy susceptibles a la hidrólisis, pero con 1,2-dioles y 1,3-dioles los boronatos cíclicos resultantes (1,3,2-dioxaborolanes y 1,3,2-dioxaborinanes, respectivamente) son

suficientemente estables como para ser aislados.¹⁷ Ésteres borónicos especialmente impedidos, tales como los derivados del pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol), son más estables a la hidrólisis y sobreviven a la purificación mediante cromatografía en columna estándar.

1.2.2- Síntesis de ácidos y ésteres borónicos

Dada la ubicuidad de estos derivados tanto en el campo de la química básica como en el campo de la química aplicada, los métodos de obtención de este tipo de compuestos se han incrementado exponencialmente en las últimas décadas. Las propiedades ácido de Lewis del átomo de boro determinan que la formación de enlaces C–B se encuentre limitada básicamente por el número de metodologías disponibles para generar sintones carbonados con propiedades de bases de Lewis. Sin la intención de realizar una extensa y profunda revisión de los diferentes métodos de síntesis, pasaremos a describir de manera concisa las alternativas más usadas y de mayor utilidad práctica.¹⁸

1.2.2.1- Hidroboración de dobles y triples enlaces

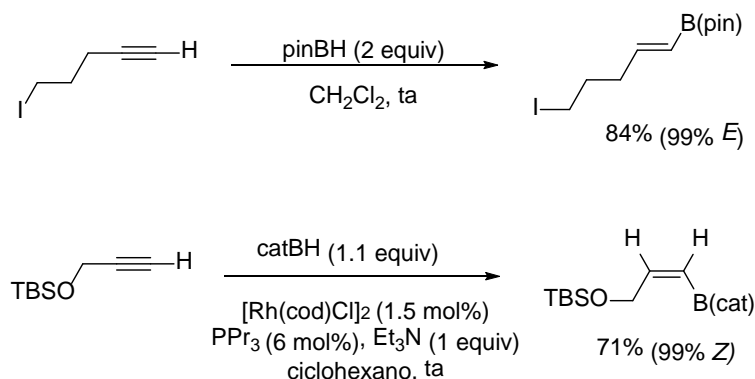
Otra de las herramientas sintéticas más efectivas para la obtención de estos derivados es la hidroboración de dobles y triples enlaces. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones térmicas, condiciones bajo las cuales la regioselectividad de la adición depende principalmente de factores estéricos, obteniéndose mayoritariamente el producto de adición *syn* con regioselectividad anti-Markovnikov. Alternativamente, la reacción de hidroboración se puede llevar a cabo en condiciones catalíticas, donde la modulación de las propiedades electrónicas del complejo metálico a través del empleo de ligandos de diversa índole permite el acceso a isómeros estructurales complementarios (Esquema 1.6).¹⁹ Los precedentes bibliográficos relativos a la hidroboración catalítica de alquinos

¹⁷ Para estudios detallados sobre la interacción ácido borónico-diol, véase: a) G. Springsteen, B. Wang, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5291. b) J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11205.

¹⁸ Para una revisión detallada de los métodos de síntesis actuales véase ref 9a.

¹⁹ Ejemplos seleccionados de hidroboración de alquinos y alquenos: a) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1797. b) R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Synthesis*, **1988**, 103. c) P.

se comentan con más detalle en la introducción del Capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral.



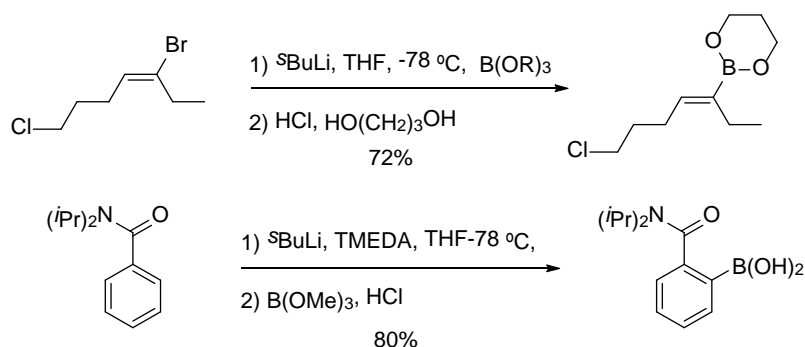
Esquema 1.5

1.2.2.2- Captura de especies organometálicas con trialquilboratos

Una de las técnicas más comunes para la obtención de ésteres borónicos es la reacción a baja temperatura de un compuesto organolítico u organomagnesiano con un borato (Esquema 1.5). La formación de estas especies organometálicas se suele llevar a cabo in situ en una etapa previa a la adición del borato, generalmente mediante una reacción de intercambio metal-halógeno. De manera complementaria y en el caso particular de sustratos arílicos, esta especie intermedia reactiva se puede formar también a través de una estrategia de *orto*-metalación.²⁰

Martinez-Fresneda, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2929. d) C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482. e) A. Kamabuchi, T. Moriya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2851. f) X. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1696. g) T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990. h) A. V. Kalinin, S. Scherer, V. Snieckus, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3399. i) C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695. j) M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7198.

²⁰ Ejemplos seleccionados de captura electrófila empleando sustratos arílicos: a) V. V. Zhdankin, P. J. Persichini III, L. Zhang, S. Fix, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6705. b) S. Das, V. L. Alexeev, A. C. Sharma, S. J. Geib, S. A. Asher, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7719. c) K.-T. Wong, Y.-Y. Chien, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Y. Chou, M.-K. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1041. Formación intermedio metálico vía *orto*-metalación: d) M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 49,



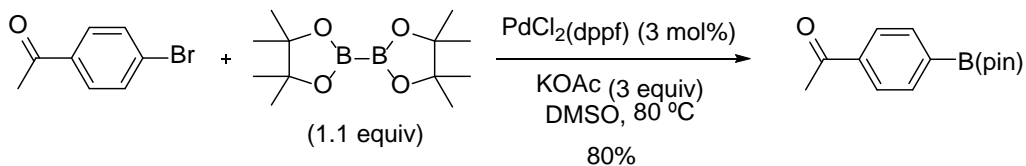
Esquema 1.6

1.2.2.3- Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd entre derivados halogenados y diboronatos (borilación de Miyaura)

El descubrimiento de la reacción de acoplamiento de Suzuki hizo que se incrementara notablemente la demanda de métodos de síntesis de derivados de ácidos borónicos y boronatos altamente funcionalizados. Ello implicaba el desarrollo de procedimientos con una mayor tolerancia funcional que la transmetalación con reactivos organolíticos o magnesianos. En 1995 el grupo de Miyaura describió el acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre el bis(pinacolato)diboro $[B_2(\text{pin})_2]$ y bromuros, ioduros y triflatos aromáticos para generar aril-pinacolboronatos. Esta reacción se ha erigido en los últimos años como una excelente herramienta de síntesis de derivados de ácido aril o alquénilborónico debido al extenso alcance estructural del método, la amplia tolerancia funcional demostrada y las suaves condiciones de reacción empleadas. En esta reacción, un halogenuro de arilo o alquénilo reacciona con un reactivo de diboro en presencia de

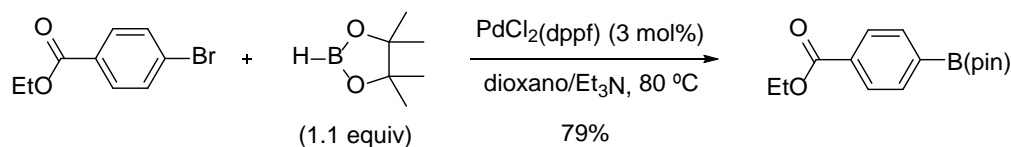
5997. e) M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5093. Sustratos alquenílicos: f) H. C. Brown, N. G. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21. g) P. B. Tivola, A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1275. Sustratos alquinílicos: h) D. S. Matteson, K. Peacock, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 369. Sustratos alquílicos: i) D. P. Phillion, R. Neubauer, S. S. Andrew, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1610. j) T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett*, **1991**, 631.

cantidades catalíticas de Pd para dar lugar a los correspondientes con excelentes rendimientos (Esquema 1.7).²¹



Esquema 1.7

Empleando condiciones similares a las de Miyaura, el grupo de Murata publicó la síntesis de ésteres borónicos utilizando el pinacolborano [(pin)B–H] como fuente de boro (Esquema 1.8).²² La principal ventaja de este método reside en la mayor economía atómica al no requerir un reactivo de diboro. La carga catalítica de paladio era similar a la empleada en la borilación de Miyaura.

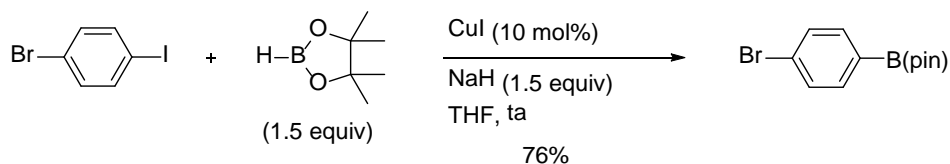


Esquema 1.8

²¹ Ejemplos seleccionados de la reacción de borilación de Miyaura empleando sustratos arílicos: a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508. b) H. Nakamura, M. Fujiawara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7529. c) S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1967. d) T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9813. Sustratos alquenílicos: e) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001. f) T. Ishiyama, J. Takagi, A. Kamon, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 284.

²² a) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458. b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164.

El elevado coste del paladio ha llevado a encontrar sistemas catalíticos alternativos.²³ En 2006 el grupo de Ma aplicó con éxito el sistema catalítico CuI (10 mol%)/NaH (1.5 equiv) en el acoplamiento entre yodoarenos y pinacolborano (Esquema 1.9).²⁴ Aunque esta reacción requiere una base fuerte como el hidruro sódico y además no es aplicable a bromoarenos, el catalizador es barato y la reacción opera a temperatura ambiente, convirtiéndolo en un método altamente práctico.



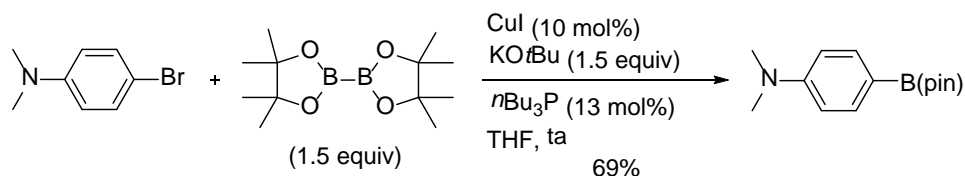
Esquema 1.9

Empleando química relacionada con la desarrollada en esta Tesis Doctoral, el grupo de Marder ha descrito la formación de arilboronatos mediante reacción de yodoarenos y bromoarenos con un complejo boril-cobre generado in situ por tratamiento de CuI (10 mol%) con KO^t-Bu (1.5 equiv) en presencia de nBu₃P (13 mol%) como ligando (Esquema 1.10; más adelante se describe con detalle la formación y reactividad de este tipo de especies).²⁵ Aunque los requisitos de este método son superiores al previamente desarrollado por el grupo de Ma, ofrece una versatilidad muy superior, siendo aplicable a compuestos aromáticos bromados.

²³ Para el desarrollo de versiones catalizadas por Ni: a) B. M. Rosen, C. Huang, V. Percec, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2597. b) P. Leowanawat, A.-M. Resmerita, C. Moldoveanu, C. Liu, N. Zhang, D. A. Wilson, L. M. Hoang, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7822.

²⁴ W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 261.

²⁵



Esquema 1.10

1.2.2.4- Reacción de borilación de enlaces inertes C-H

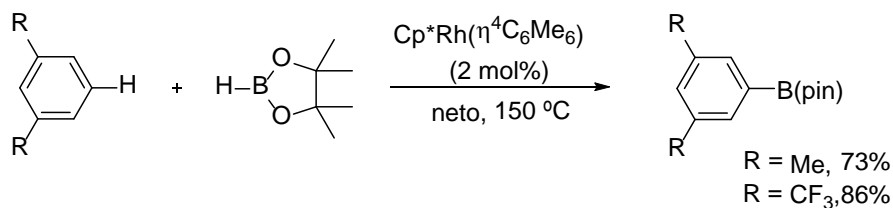
Otra estrategia de síntesis de ésteres y ácidos borónicos de más reciente desarrollo es la reacción de borilación de enlaces C–H mediante catálisis metálica empleando derivados de diboro o dialcoxiboranos (Esquema 1.11). Esta técnica resulta especialmente atractiva debido a su economía atómica, puesto no requiere el empleo de haloarenos sino simples arenos. En este tipo de reacciones, el centro metálico reacciona con la fuente de boro, generalmente a través de una adición oxidante, para dar un complejo metal-boro [M–B; generalmente M = Rh o Ir]. Posteriormente, el enlace C–H del sustrato interacciona con esta especie metálica formando un intermedio metálico con enlace [C–M–B] que finalmente evoluciona mediante eliminación reductora para dar lugar al producto final con un nuevo enlace C–B.²⁶ En los últimos 15 años, la borilación directa de arenos ha evolucionado desde los primeros métodos estequiométricos que tenían lugar en condiciones fotolíticas hasta transformaciones catalíticas altamente activas que con más de 25,000 ciclos catalíticos por unidad de catalizador.^{6a}

El trabajo pionero y fundamental descrito por el grupo de Hartwig sobre borilación C–H de alcanos no activados con cantidad estequiométrica de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizada por el complejo $\text{Cp}^*\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_6\text{Me}_6)^{27}$ allanó el camino al grupo de Smith para el desarrollo de la primera reacción de borilación directa de anillos aromáticos empleando el mismo

²⁶ Ejemplos seleccionados de borilación C-H empleando sustratos arílicos y alquílicos: a) H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3391. b) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science*, **2000**, 287, 1995. c) J. -Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka Jr., M. R. Smith III, *Science*, **2002**, 295, 305. d) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaoura, N. R. Anastasi J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390. e) T. Tagata, M. Nishida, *Adv. Synth. Catal*, **2004**, 346, 1655. f) H. -X. Dai, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 134.

²⁷ H. Y. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science*, **2000**, 287, 1995.

sistema catalítico de Hartwig y HB(pin) como fuente estequiométrica de boro.²⁸ Anillos aromáticos diferentemente funcionalizados [con grupos alquilo, CF₃, OMe, NMe₂, CO₂Et o C(O)NMe₂] participan en la reacción de borilación para dar el correspondiente éster borónico (Esquema 1.11). En todos los casos la funcionalización tiene lugar en el enlace C–H estéricamente más accesible.



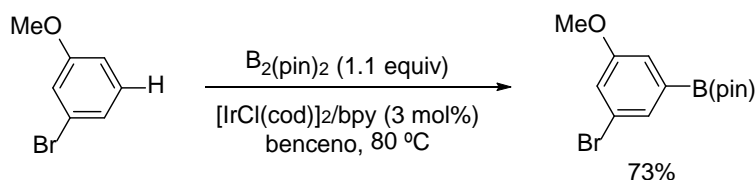
Esquema 1.11

Poco después de la irrupción de los catalizadores de Rh, los complejos de Ir demostraron ser también catalíticamente competentes en esta reacción. Los primeros complejos de Ir-fosfina²⁹ dieron paso a complejos Ir-bipiridinas, mucho más activos.³⁰ En concreto, Ishiyama, Miyaura, Hartwig y colaboradores publicaron la borilación de arenos con B₂(pin)₂ con catalizadores generados a partir de [Ir(COD)Cl]₂ y bipiridina o 4,4,'-di-terc-butilpiridina (dtbpy) en THF A 80 °C (Esquema 1.12). Es muy destacable que estas condiciones han permitido el uso de un disolvente inerte en lugar del propio areno.

²⁸ J. Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868.

²⁹ a) C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696. b) J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305.

³⁰ T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.



Esquema 1.12

A pesar de su reciente desarrollo, esta metodología de borilación C–H catalizada por Ir ha sido aplicada en un buen número de síntesis de productos naturales y moléculas de elevada complejidad estructural.³¹ Por otra parte, recientemente se han descrito procesos de *orto*-borilación asistida por grupos coordinantes,³² incluyendo un elegante proceso de *orto,orto'*-diborilación que permite el acceso a compuestos aromáticos 2,6'-asimétricamente disustituídos mediante acoplamiento secuencial de tipo Suzuki con dos bromoareños.³³

1.2.3- Especies de boro trivalente nucleófilas en la síntesis de derivados organoborados

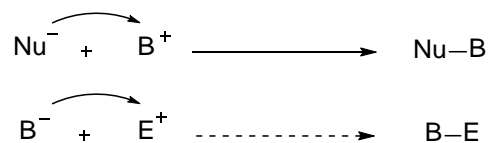
A pesar de las diferentes aproximaciones existentes para la síntesis de ácidos y ésteres borónicos, la gran mayoría poseen un rasgo común. En general, el carácter electrón-deficiente del átomo de boro permite la introducción de un nucleófilo en el reactivo de organoboro para formar un nuevo enlace nucleófilo-boro (Esquema 1.13-a). Sin embargo, el empleo de especies de boro nucleófilas como alternativa de síntesis

³¹ a) D. Tomita, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946. b) X. B. Liao, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088. c) E. M. Beck, F. Hatley, M. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3004. d) S. Han, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10768. e) D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926. f) J. N. Newton, D. F. Fischer, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1726.

³² a) Para un método reciente de *orto*-borilación C–H catalizada por paladio dirigida por un grupo amida, véase: H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134. Para un ejemplo catalizado por Ir usando hidrazonas como grupo director: R. López-Rodríguez, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9915.

³³ A. Ros, R. López-Rodríguez, B. Estepa, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4573.

resultaría altamente atractivo, ya que abriría nuevas rutas de acceso a derivados organoborados a través de patrones de reacción inusuales (Esquema 1.13-b).³⁴



Esquema 1.13

A pesar del elevado interés que representa esta nueva aproximación sintética, las primeras referencias en la literatura en relación con esta química no han tenido lugar hasta fechas muy recientes:

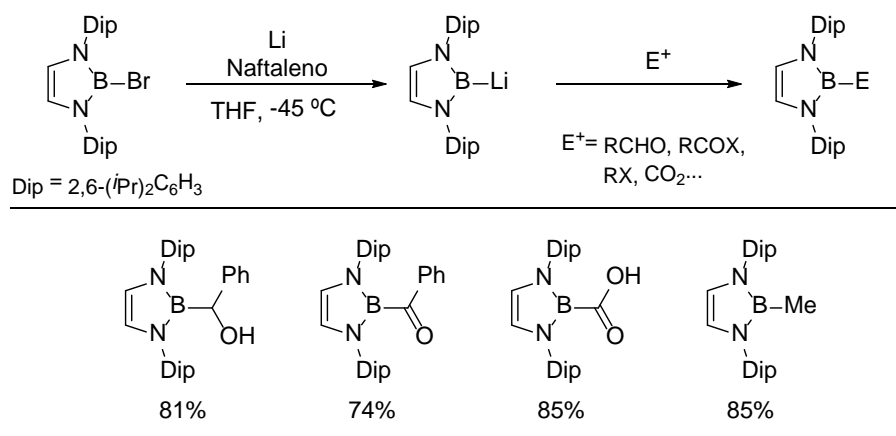
1.2.3.1- Derivados de boril-litio. Formación de aniones trivalentes de boro

En 2006, el grupo de Nozaki describió por vez primera la formación de especies de boro nucleófilas estables de estructura $(\text{R}_2\text{N})_2\text{B-Li}$, en las cuales el átomo de boro presenta una reactividad típica de bases y nucleófilos debido a su fuerte carácter aniónico (Esquema 1.14).³⁵ Estas especies reaccionan con electrófilos tales como derivados carbonílicos, cloruros de ácido o halogenuros de alquilo. Sin embargo, la ausencia de ejemplos en sustratos electrófilos estructuralmente más complejos, como por ejemplo sustratos polifuncionalizados, lleva a sospechar que estos aniones de boro carecen de una alta quimioselectividad, muy probablemente debido a la elevada reactividad de las especies boril-litio.³⁶

³⁴ a) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 3987. b) M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 983.

³⁵ a) Y. Segawa, M. Yamashita, K. Nozaki, *Science*, **2006**, *314*, 113. b) Y. Segawa, Y. Suzuki, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16069. Para una revisión bibliográfica con motivo de la concesión del premio de la Sociedad de Química de Japón para Jóvenes Químicos a Mokoto Yamashita, véase: M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2011**, *84*, 983.

³⁶ El correspondiente reactivo de Grignard derivado de boro, es decir, la especie borilmagnesio, es también conocida y posee una reactividad similar. Este tipo de compuestos se ha preparado por transmetalación del derivado boril-litio con $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$. Véase: M. Yamashita, Y. Suzuki, Y. Segawa, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9570.



Esquema 1.14

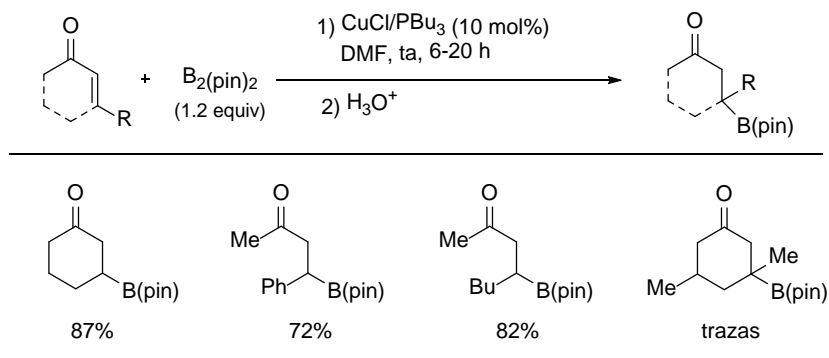
1.2.3.2- Complejos boril-cobre. Formación de especies nucleófilas de boro trivalentes empleando sales de cobre

De manera paralela a la química de formación de especies aniónicas boril-litio como agentes nucleófilos de boro, la formación de especies de boro trivalente nucleófilas con una reactividad más modulable se ha logrado mediante el empleo de sales de cobre(I) en combinación con bis(pinacolato)diboro [$\text{B}_2(\text{pin})_2$]. Debido a su mayor versatilidad, esta química ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años.³⁷ El primer ejemplo de borilación de electrófilos con especies boril-cobre fue descrito por el grupo de Ito y Hosomi en los inicios del presente siglo.³⁸ Consistió en la β -borilación de cetonas α,β -insaturadas con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ o $\text{B}_2(\text{cat})_2$ catalizada por CuCl/PBu_3 (10 mol%) (Esquema 1.15).³⁹

³⁷ Para una revisión reciente sobre la química de especies trivalentes de boro con propiedades nucleófilas, véase: J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3558.

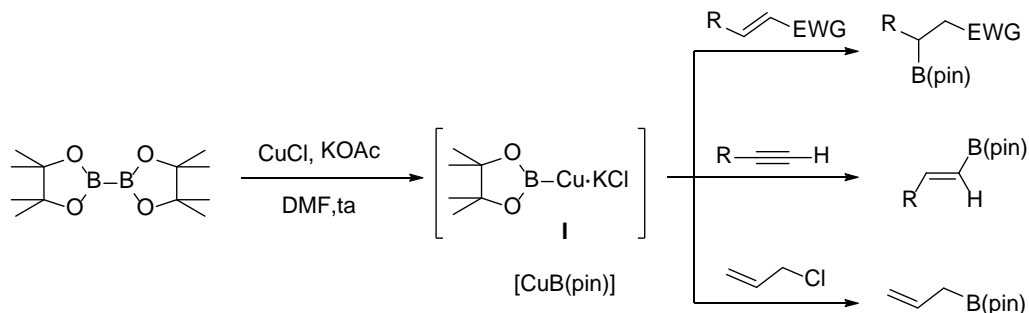
³⁸ H. Ito, H. Yamanaka, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 682.

³⁹ Los autores no observaron reacción alguna al mezclar cantidades equimoleculares de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ y CuCl/PBu_3 en ausencia de sustrato. Este hecho, unido a la ausencia de una base, sugiere un mecanismo de reacción diferente al descrito por el grupo de Miyaura.



Esquema 1.15

Simultáneamente, el grupo de Miyaura y Ishiyama sugirieron por primera vez la formación de especies boril-cobre de tipo **I** [$\text{CuB}(\text{pin})$] al mezclar el reactivo de diboro $\text{B}_2(\text{pin})_2$ con cantidad estequiométrica de CuCl en presencia de KOAc y LiCl .^{40,41} En este mismo trabajo, los autores demostraron la excelente reactividad de este complejo en la β -borilación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, la monoborilación de alquinos terminales y en la sustitución de cloruro de alilo (Esquema 1.16).

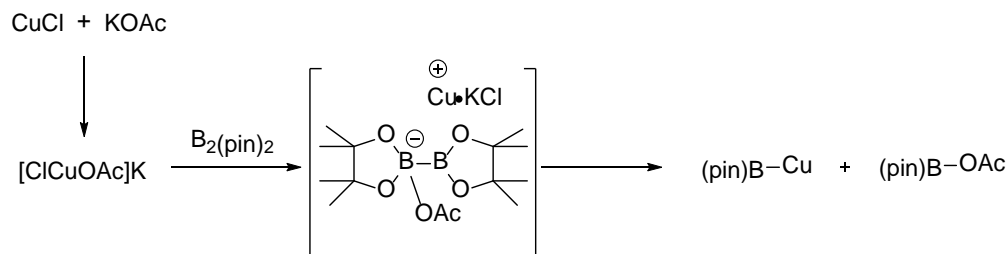


Esquema 1.16

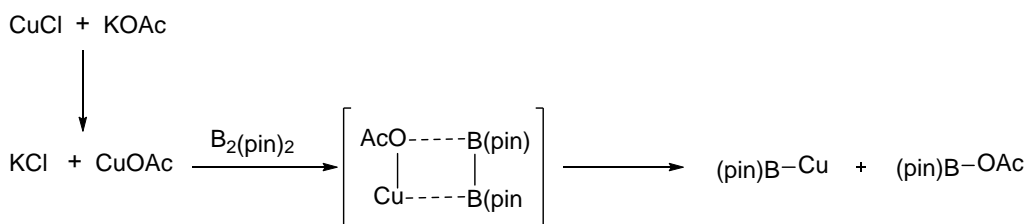
⁴⁰ a) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2000**, 982. b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 625, 47.

⁴¹ La síntesis de complejos boril-cuprato y boril-zincatos también ha sido descrita mediante transmetalación de las especies boril-litio mencionadas anteriormente con 1 equivalente de CuBr o ZnBr_2 . Véase: T. Kajiwar, T. Terabayashi, M. Yamashita, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6606.

En cuanto al mecanismo de formación de la especie activa boril-cobre, los investigadores demostraron mediante estudios ^{11}B RMN que tanto la presencia de KOAc como de CuCl resultaba fundamental para la formación del complejo borilcobre, puesto que en ausencia de alguna de las dos especies la rotura del enlace B–B de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ para dar lugar a la formación de la especie activa boril-cobre no tiene lugar. En base a estas observaciones y a los resultados experimentales obtenidos, los autores propusieron que la especie CuOAc, formada in situ a partir de CuCl y KOAc, reacciona con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ resultando en la formación inicial de un complejo “ato” como muestra el Esquema 1.17. Esto provoca una polarización del enlace B–B, lo que favorece la transferencia de uno de los átomos de boro al centro metálico para dar lugar a la especie catalíticamente activa boril-cobre. Sin embargo, otra hipótesis mecanística igual de plausible para la formación de este complejo sería una reacción de metátesis de enlace sigma entre la especie CuOAc (formada in situ a partir de CuCl y KOAc) y bis(pinacolato)diboro (Esquema 1.18).

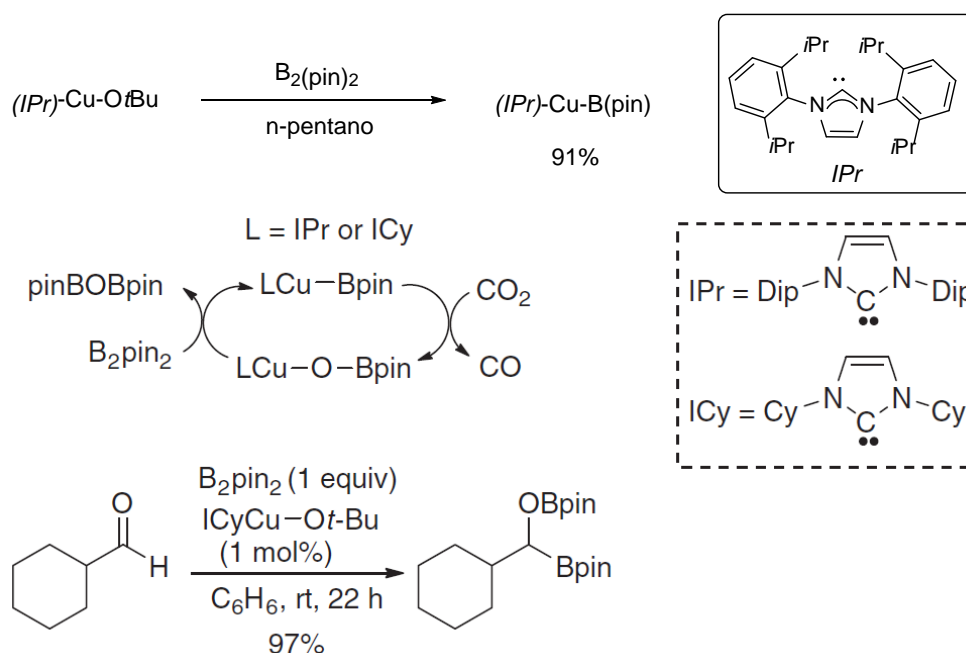


Esquema 1.17



Esquema 1.18

La existencia del complejo boril-cobre fue posteriormente demostrada de manera inequívoca por el grupo de Sadighi mediante el aislamiento y posterior caracterización por difracción de rayos X del complejo estable $[(IPr)CuB(pin)]$, sintetizado con excelente rendimiento por reacción entre el complejo $(IPr)CuOtBu$ y bis(pinacolato)diboro en pentano a temperatura ambiente (Esquema 1.19). El complejo $[(IPr)CuB(pin)]$ resultó eficaz catalizando la reducción de CO_2 a CO , y su derivado $(ICy)Cu-OtBu$ fue efectivo en la borilación 1,2 a aldehídos (Esquema 1.19).⁴²



Esquema 1.19

Estos primeros descubrimientos han desencadenado una intensa actividad investigadora dirigida al desarrollo de procedimientos mejorados de borilación

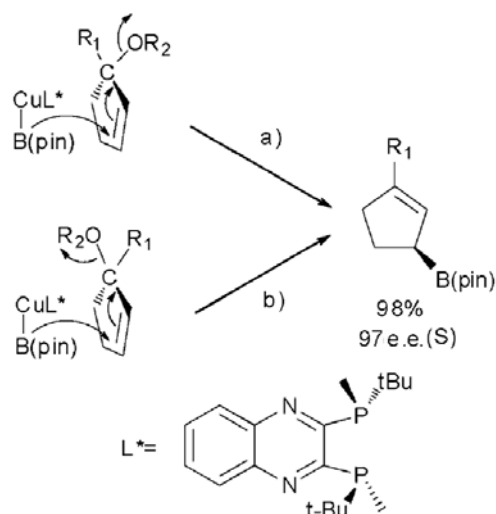
⁴² D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17196.

empleando especies boril-cobre.^{37,43} Entre los avances más notables cabe destacar el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas en presencia de ligandos quirales, demostrándose ampliamente la eficiencia de los complejos borilcobre nucleófilos en síntesis asimétrica. En este apartado, un ejemplo que merece una mención especial es la γ -borilación enantioconvergente de una mezcla racémica de éteres alílicos para dar un único enantiómero del alilboronato resultante con completa conversión y elevada enantioselectividad (hasta 98% ee) empleando el sistema catalítico Cu(OrBu)/QuinoxP*/B₂(pin)₂, descrita por el grupo de Ito y Sawamura (Esquema 1.20).⁴⁴ Este equipo investigador ya había descrito que los complejos boril-cobre generados in situ catalizan la borilación de tipo SN2' (borilación en γ) de sustratos alílicos y propargílicos.⁴⁵ En esta transformación enantioconvergente, un enantiómero del sustrato sufre una reacción de tipo *anti*-SN2' (ruta *a*), mientras que el otro enantiómero evoluciona a través de un camino de tipo *syn*-SN2' (ruta *b*). La aportación conceptualmente novedosa de esta aproximación reside en que cada enantiómero de la mezcla racémica del sustrato es convertido en el mismo enantiómero del producto final a través de dos caminos de reacción. Esto se ha logrado porque el control de la enantioselectividad ejercido por el complejo quiral borilcobre es muy superior al control del sustrato sobre la estereoselectividad del proceso.

⁴³ Para revisiones bibliográficas, véase: a) H. Ito, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2008**, 66, 1168. b) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.*, **2009**, 3987. c) V. Lillo, A. Bonet, E. Fernández, *Dalton Trans.*, **2009**, 2899.

⁴⁴ H. Ito, Sh. Kunii, Y. Kosaka, M. Sawamura, *Nature Chem.*, **2010**, 2, 972.

⁴⁵ a) H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16034. b) H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 15774.



Esquema 1.20

La borilación conjugada enantioselectiva a compuestos carbonílicos α,β -insaturados también se ha logrado empleando sistemas catalíticos boril-cobre modificados con ligandos quirales, si bien estos precedentes bibliográficos se comentan con detalle en la introducción del capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral.

1.3- ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en el desarrollo de aplicaciones sintéticas de derivados de vinil sulfonas en reacciones promovidas por metales de transición.⁴⁶ Además, recientemente, hemos introducido el grupo 2-piridil

⁴⁶ Vinil sulfonas en reacciones de Pauson-Khand: a) J. Adrio, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2906. b) J. Adrio, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2435. γ -hidroxi vinil sulfonas en reacciones de sustitución alílica catalizadas por Pd: c) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. Garrido, V. Magro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5682. d) J. L. Garrido, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9406. Vinil sulfonas en reacciones de multiarilación catalizadas por Pd: e) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1291. f) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511. g) I. Alonso, M. Alcami, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4576.

sulfonilo como grupo director coordinante en reacciones de adición a vinil sulfonas catalizadas por complejos organometálicos quirales. Esta táctica de coordinación ha demostrado ser una herramienta extremadamente potente tanto en la reactividad como en el control de la enantioselectividad del proceso frente a sustituyentes habituales de tipo tosilo o fenilsulfonilo. Por si fuera poco, nuestro grupo ha sido capaz de extender esta estrategia de coordinación con complejos metálicos en un buen número de procesos sintéticos novedosos con destacable éxito, en donde el grupo 2-piridil sulfonilo ha jugado en papel clave en el control de la estereoselectividad o regioselectividad del proceso. Asimismo, una vez desarrollado su papel en la reacción, este grupo funcional puede ser fácilmente eliminable de una manera quimioselectiva, lo que lo convierte en un atractivo grupo director temporal de la reacción.⁴⁷

Un ejemplo que destaca la relevancia del grupo 2-piridil sulfonilo como grupo director coordinante se puede encontrar en la reacción de adición conjugada de ácidos arilborónicos a sulfonas α,β insaturadas⁴⁸ catalizada por un complejo de Rh (3 mol%) en combinación con el ligando quiral (*S, S*)-Chiraphos (3 mol%), descrita por vez primera por nuestro grupo de investigación.⁴⁹ De entre todos los sustituyentes ensayados en la sulfona, el grupo 2-piridilsulfonilo demostró ser el auxiliar coordinante más efectivo para este proceso. El alcance estructural del método resultó ser particularmente versátil, permitiendo un amplio abanico de sustitución tanto en la posición β de la vinilsulfona como en el ácido borónico, obteniéndose los productos de adición conjugada con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (76-92% *ee*, Esquema 1.21). Esta química pudo ser extendida a sulfonas α,β insaturadas β,β -disustituidas empleando ácidos alquenil borónicos, permitiendo así la obtención de β -aril sulfonas cuaternarias con excelentes niveles de enantiocontrol (88-99% *ee*).⁵⁰ Finalmente, el grupo 2-piridilsulfonilo pudo ser fácilmente eliminado a través de una reacción de olefinación de

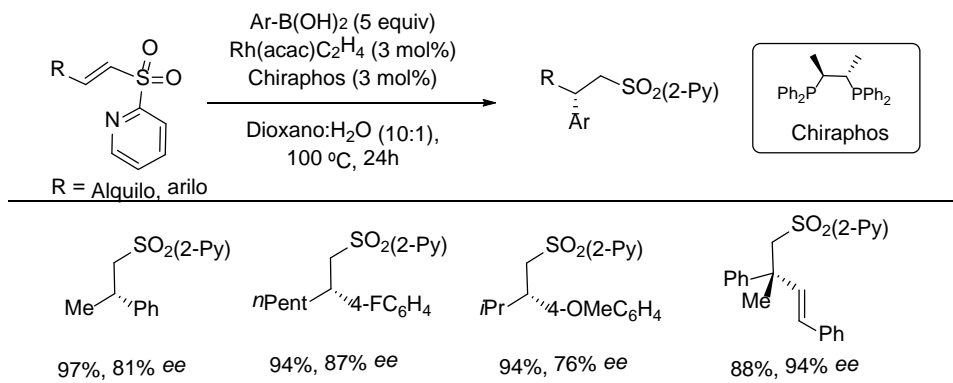
⁴⁷ Para una revisión reciente de grupos directores temporales en síntesis, véase: G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2450.

⁴⁸ Para una revisión reciente de la química de adición conjugada catalizada por Rh, véase: H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093.

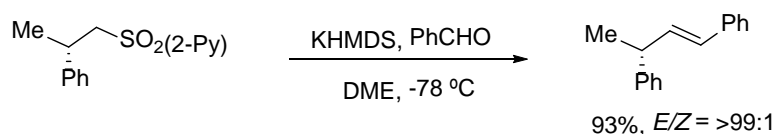
⁴⁹ a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195. b) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9924.

⁵⁰ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

Julia-Kocienski sobre los productos de reacción, dando lugar a alquenos con posiciones alílicas enantioenriquecidas (Esquema 1.22).



Esquema 1.21



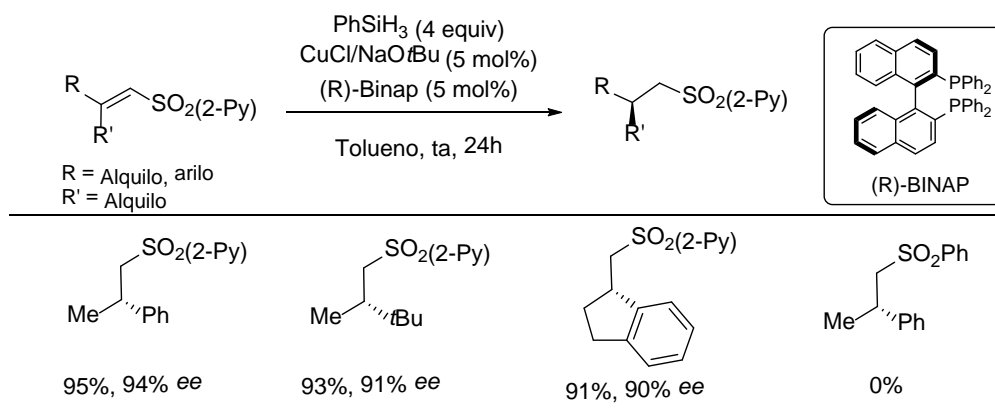
Esquema 1.22

Otra reacción de especial importancia es la reducción enantioselectiva de alquenos activados catalizada por metales de transición.⁵¹ Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito de manera pionera la reducción enantioselectiva de vinil sulfonas β,β -disustituidas catalizada por el sistema $\text{CuCl/NaOtBu/(R)-Binap}$ (5 mol%) mediante el uso de PhSiH_3 como fuente de hidruro, con unos excelentes niveles de rendimiento y exceso enantiomérico (ambos valores generalmente superiores al 90%, Esquema 1.23).⁵² De nuevo, el grupo 2-piridil sulfonilo demostró ser clave en la

⁵¹ Para una revisión extensiva de métodos de reducción enantioselectiva, véase: a) *Modern Reduction Methods*; P. G. Andersson, I. J. Munslow, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. b) *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; A. Córdova, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.

⁵² T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

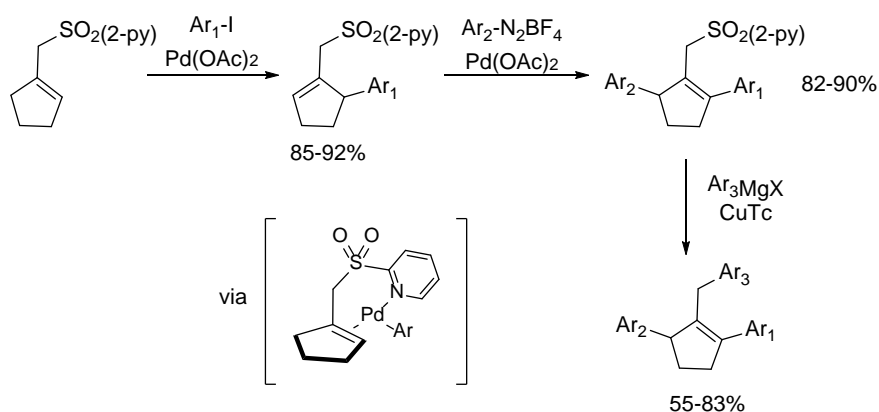
reactividad del proceso, puesto que vinil sulfonas con sustitución arílica, como por ejemplo un grupo fenilo, presentaron una reactividad nula bajo las mismas condiciones de reacción.



Esquema 1.23

Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha extendido esta estrategia de preasociación entre el centro metálico reactivo y el grupo 2-piridil sulfonilo a sustratos en los cuales el grupo director se presenta en posiciones más alejadas al centro reactivo de la molécula. Buena prueba de ello es la reacción de multiarilación de sulfonas alílicas mediante una estrategia secuencial de doble reacción de Heck seguida de una reacción de sustitución alílica del grupo sulfona catalizada por sales de cobre(I) (Esquema 1.24).⁵³ La formación de un quelato con el centro metálico jugó un papel crítico en la reacción, puesto que sulfonas con sustituyentes arílicos fenilo o tosilo demostraron tener una menor reactividad bajo las mismas condiciones de reacción. Además, la versatilidad del grupo 2-piridil sulfona quedó demostrada de una manera elegante al poder ser eliminada mediante una reacción de sustitución alílica catalizada por Cu^{I} empleando organomagnesianos como nucleófilos, obteniéndose como producto final cicloalquenos poliarilados de alta complejidad estructural.

⁵³ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651.



Esquema 1.24

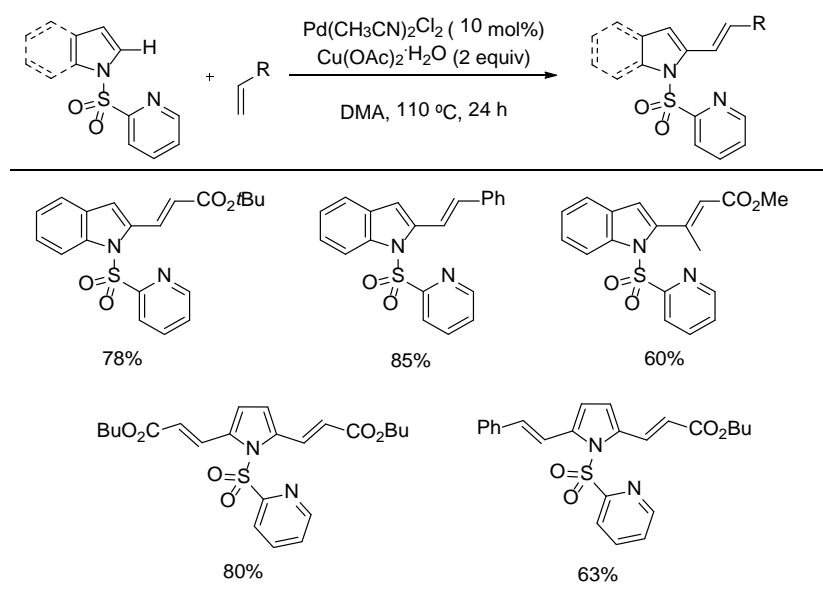
Las reacciones de activación C-H se han erigido en los últimos años en una de las estrategias de síntesis de moléculas complejas más atractivas debido a su sencillez operacional y la economía atómica del proceso.⁵⁴ Sin embargo, el control de la regioselectividad en este tipo de reacciones representa un importante desafío debido a la presencia de múltiples enlaces C-H en el sustrato. Una de las aproximaciones más efectivas para ejercer un control eficaz en la regioselectividad se basa en el empleo de grupos directores temporales en el sustrato. De este modo, mediante una estrategia de coordinación, se aumenta la concentración del catalizador metálico en las proximidades del enlace C-H de manera altamente selectiva.

En este contexto, nuestro grupo de investigación introdujo recientemente el grupo 2-piridil sulfonilo como grupo regiodirector temporal en reacciones de alquenilación C-H de índoles y pirroles con unas excelentes propiedades de regiocontrol.⁵⁵ Mediante el empleo de acrilatos o derivados de estireno en combinación con un catalizador de paladio ($[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, 10 mol%) y una sal de cobre como agente oxidante ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 2 equiv), se accedió a los productos de alquenilación de una gran variedad

⁵⁴ Para una extensa revisión de la química de funcionalización de enlaces C-H, véase: a) *Handbook of C-H Transformations. Applications in Organic Synthesis* (Ed.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, 2005. b) J. -Q. Yu, Z. Shi, *C-H Activation (Topics in Current Chemistry)*, Springer, 2010.

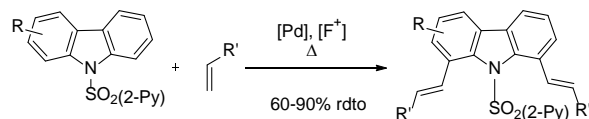
⁵⁵ a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511. b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676.

de indoles y pirroles en la posición C-2 de manera altamente regioselectiva con muy buenos rendimientos (generalmente superiores al 70%). En el caso particular de los pirroles, esta estrategia permitió la obtención de derivados dialquenilados en posiciones C2 y C5 simétricos, así como pirroles con diferente sustitución mediante un proceso de dialquenilación secuencial asimétrica en dos etapas. Finalmente, el grupo 2-piridil sulfonilo pudo ser fácilmente eliminado de los productos de alquenilación mediante una sencilla reacción de desulfonilación en presencia de Mg o Zn.⁵⁶



Esquema 1.25

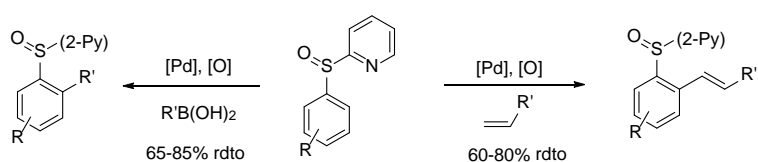
⁵⁶ Para un ejemplo reciente de diolefinación de carbazoles en las posiciones C1 y C8 mediante una estrategia de activación C-H, véase: B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1120.

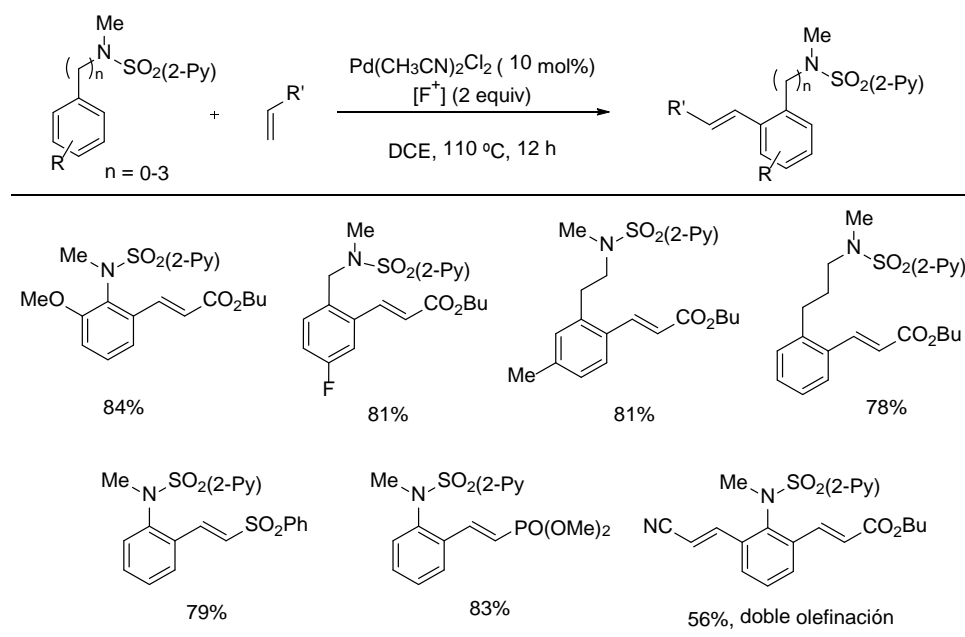


Esta estrategia de control de la regioselectividad a través del empleo del grupo 2-piridilsulfonilo como grupo director temporal nos ha permitido desarrollar el primer método altamente eficaz de *orto*-monoolefinación C-H catalizado por Pd ($[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, 10 mol%) en derivados de aminas aromáticas (Esquema 1.26).⁵⁷ Esta metodología destacó notablemente por la versatilidad en el sustrato, ya que no solo los derivados de anilina experimentaron una reacción de alquenilación, sino que también sustratos del tipo bencilamina, fenetilamina e incluso γ -propilamina han demostrado ser reactivos frente a la reacción de alquenilación, a pesar del incremento de la distancia del grupo 2-piridilsulfonilo con respecto al enlace C-H. Además, la reacción de olefinación se pudo llevar a cabo empleando alquenos con diferentes patrones de sustitución y propiedades electrónicas, poniendo de manifiesto el amplio alcance estructural de la reacción. Asimismo, se pudo acceder a los productos de dialquenilación asimétrica a través de un proceso de alquenilación C-H secuencial empleando dos alquenos diferentes, lo que pone de manifiesto la versatilidad de esta aproximación sintética. Finalmente, el grupo 2-piridilsulfonilo pudo ser eliminado mediante una trivial reacción de desulfonilación empleando Zn en condiciones ligeramente ácidas.⁵⁸

⁵⁷ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927.

⁵⁸ Para un ejemplo de *orto*-olefinación de (2-piridil)sulfinilarenos usando una estrategia de activación C-H mediante el empleo del grupo (2-piridil)sulfinilo como director temporal de la regioselectividad, véase: A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibañez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567. Para un ejemplo de *orto*-metilación y *orto*-arilación usando ácidos borónicos como agentes de acoplamiento, véase: J. A. Romero-Revilla, A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, M. A. Fernández-Ibañez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9525.





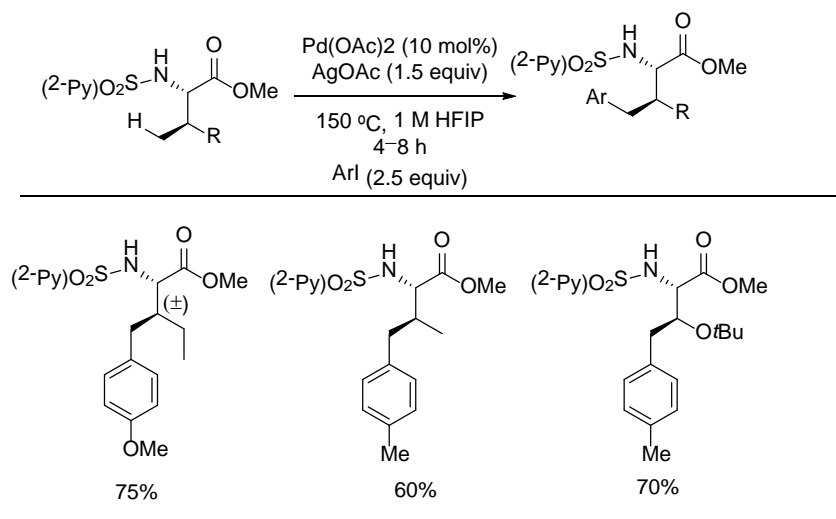
Esquema 1.26

Además de los exitosos resultados en el campo de la funcionalización regioselectiva de enlaces C_{sp^2} -H en sustratos arílicos y heteroarílicos, recientemente hemos ampliado nuestro estudio a la arilación de enlaces C_{sp^3} -H alquílicos usando derivados de yodobenceno como agentes de acoplamiento.⁵⁹ En este caso particular, los sustratos activados fueron aminoácidos portadores de un grupo 2-piridilsulfonilo, el cual permite ejercer un total regiocontrol del proceso de arilación de un enlace C-H alquílico en posición γ (Esquema 1.27).⁶⁰ El método presentó un amplio alcance estructural tanto en el aminoácido como en los derivados de yodobenceno. Además, fue posible el control de la mono o diarilación con un sencillo control de la temperatura y de los equivalentes

⁵⁹ Para una revisión reciente sobre la funcionalización de enlaces C_{sp^3} -H, véase: a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672; b) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 191-206.

⁶⁰ N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175.

empleados del agente de arilación. El método demostró ser selectivo en la activación del carbono alquílico en posición γ con menor sustitución.



Esquema 1.27

1.4- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVO GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

El descubrimiento por parte del grupo de Miyaura de la formación de complejos boril-cobre a partir de sales de cobre(I) y bis(pinacolato)diboro y de su reactividad frente a aceptores de Michael y alquinos ha experimentado en los últimos años un interés creciente por la comunidad científica. Esto es debido a la inusitada reactividad del complejo boril-cobre frente a sustratos electrofílicos, en donde el átomo de boro se comporta como nucleófilo, invirtiéndose las propiedades típicas como ácido de Lewis característica de los derivados organoborados. Sin embargo, esta metodología presenta todavía importantes limitaciones sintéticas, como por ejemplo el reducido alcance estructural existente en el electrófilo o la baja capacidad de regiocontrol en las borilación de alquinos terminales.

Nuestro grupo de investigación posee una dilatada experiencia en el uso de vinil sulfonas como sustratos en reacciones de adición conjugada. Adicionalmente, hemos

demostrado en estos derivados que el grupo 2-piridilsulfonilo presenta una superioridad como grupo activante del alqueno frente a los sustituyentes típicos fenilo o tosilo, no sólo por su superior capacidad de atracción de carga, sino también por la potencial capacidad de coordinación al centro metálico, lo que provoca un aumento de la reactividad y del esterecontrol en reacciones enantioselectivas. Por otro lado, este grupo funcional ha demostrado poseer excelentes propiedades de regiocontrol en reacciones de acoplamiento tipo Heck y reacciones de activación C-H, comportándose como un excelente grupo regiodirector temporal de la reacción. Además, su fácil inserción y eliminación en el sustrato confiere al grupo 2-piridilsulfonilo de una versatilidad sintética de gran atractivo.

En base a estos precedentes, en la presente tesis doctoral nos planteamos el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de borilación catalizadas por Cu^{I} de sulfonas α,β -insaturadas, poniendo especial énfasis en el control de la enantioselectividad del proceso. Además, nos planteamos llevar a cabo la borilación de alquinos portadores de grupos sulfona, con especial interés en el desarrollo de un método altamente regioselectivo. Para este fin, explotaremos la versatilidad del grupo 2-piridil sulfona como potencial grupo director de la estéreo- o regioselectividad de la borilación, mientras que su posterior eliminación nos dará la posibilidad de acceder a un amplio espectro de nuevas entidades moleculares portadoras de un grupo funcional boronato (Figura 1.2).

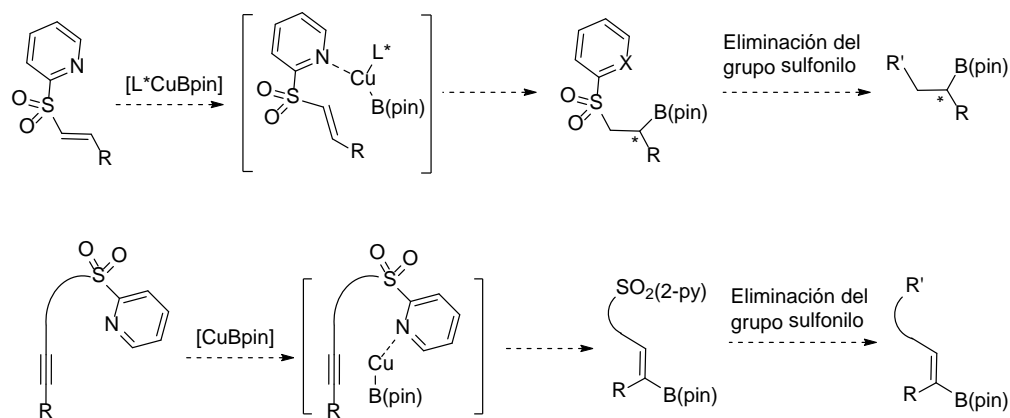


Figura 1.2

En el Capítulo 2 de esta tesis se desarrollarán los resultados obtenidos del estudio de borilación enantioselectiva catalizada por Cu^{I} en alquenil sulfonas, mientras que el Capítulo 3 versará sobre los estudios de borilación regioselectiva catalizada por Cu^{I} de alquinos terminales e internos portadores de grupos sulfona. Además, ambos capítulos serán precedidos de un análisis de los precedentes existentes en la literatura hasta el inicio de nuestras investigaciones.

**BORILACIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE ALQUENIL
SULFONAS CATALIZADA POR SALES DE COBRE(I)**

2.1- BORILACIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE ALQUENOS ACTIVADOS CATALIZADA POR COBRE(I)

2.1.1- Importancia de los compuestos organoborados con quiralidad en C_α

-Importancia como sustratos bioactivos

Como respuesta a la creciente necesidad en el campo de la química médica de expandir la diversidad molecular a la vez que introducir nuevas funcionalidades en sus diseños estructurales, en los últimos años se ha disparado el interés en moléculas pequeñas derivadas de ácidos borónicos como potenciales agentes terapéuticos.⁵⁶ El carácter ácido de Lewis del átomo de boro permite su fácil interacción con nucleófilos presentes en sitios activos de enzimas, proporcionando uniones covalentes más estables, aunque igualmente reversibles, que las típicas interacciones hidrofóbicas de la mayoría de los fármacos. Por otra parte, esta unión produce en general un cambio estructural y electrónico en el átomo de boro, que pasa de una geometría trigonal neutra (electrófilo) a una estructura tetraédrica aniónica (nucleófila), funcionando en este último caso como un grupo biomimético de aminoácidos.

Este interés creciente por la industria farmacéutica en los derivados de ácidos borónicos queda reflejado en la salida al mercado de Velcade® (Bortezomid), un fármaco aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2003 para el tratamiento del mieloma múltiple, un tipo de cáncer de la médula ósea (Figura 2.1).⁵⁷ Este compuesto lidera una nueva familia de ácidos α-aminoborónicos C_α-quirales con un excelente perfil como inhibidores de proteasas,⁵⁸ que son enzimas que regulan un gran número de

⁵⁶ W. Yang, X. Gao, B. Wang, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 346.

⁵⁷ a) D. Chauhan, T. Hideshima, C. Mitsiades, P. Richardson, K. C. Anderson, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 686. b) A. Chari, A. Mazumder, S. Jagannath, *Biol. Targets Ther.* **2010**, 4, 273. c) J. Wright, *J. Clin. Cancer Res.* **2010**, 16, 4094. d) G. Cavaletti, A. Jakubowiak, *J. Leukem. Lymph.* **2010**, 51, 1178.

⁵⁸ a) V. M. Dembitsky, R. Smoum, A. A. Al Quntar, H. A. Ali, H. I. Pergament, M. Srebnik, *Plant Sci.* **2002**, 163, 931. b) S. J. Baker, C. Z. Ding, T. Akama, Y. K. Zhang, V. Hernandez, Y. Xia, *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1275. c) D. S. Matteson, *D. S. Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 233. d) W. Yang, X. Gao, B. Wang, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 346. e) R. Smoum, A. Rubinstein, V. M. Dembitsky, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4156.

Capítulo 2

procesos fisiológicos vitales y juegan un papel clave en patologías tales como infecciones bacterianas, cáncer, Alzheimer o enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el fármaco DuP 714 es un potente anticoagulante (inhibidor de la trombina).⁵⁹ Los derivados del tetrapéptido R-Leu-Asn-Phe (R = Thr, Ser), donde el ácido carboxílico de la fenilalanina se ha sustituido por un ácido borónico, son inhibidores competitivos de la VIH-1 proteasa, una enzima esencial en la replicación del virus VIH.⁶⁰

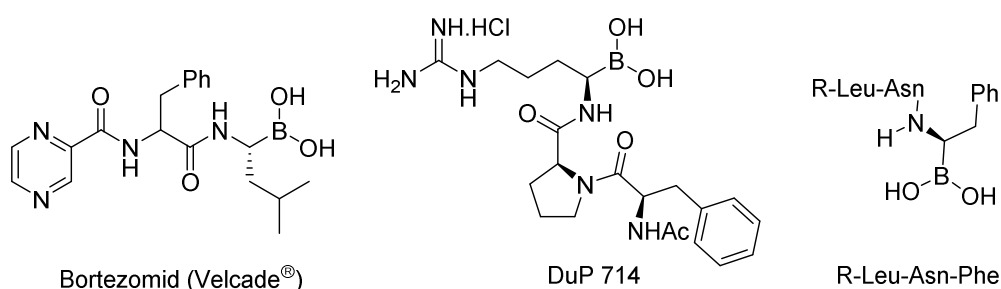


Figura 2.1

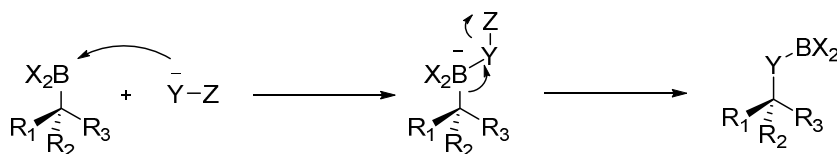
-Importancia como intermedios sintéticos

Los organoboranos y derivados de ésteres borónicos quirales en C_α son intermedios extremadamente versátiles en síntesis asimétrica ya que la unión C-B puede transformarse fácilmente en nuevos enlaces de tipo C-O, C-N o C-C. Estas transformaciones se inician con la adición de un nucleófilo al átomo de boro electrófilo para formar un complejo “ato”, seguida de una migración estereoselectiva de tipo 1,2, generalmente a través de un mecanismo con retención de la configuración (Esquema 2.1).⁶¹

⁵⁹ a) C. Kettner, L. Mersinger, R. Knabb, *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 18289. b) R. Knabb, C. Kettner, P. B. M. W. M. Timmermans, T. M. Reilly, *Thromb. Haemost.* **1992**, 67, 56.

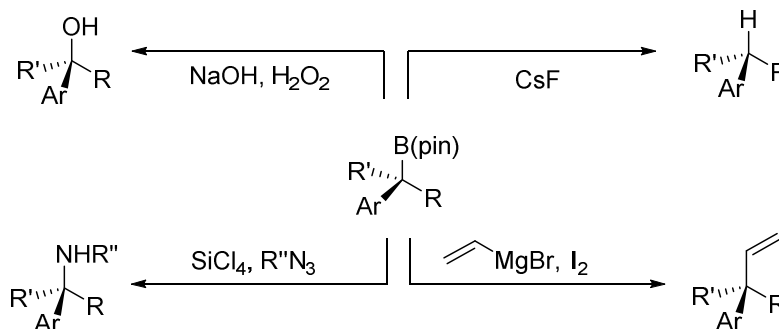
⁶⁰ A. D. Pivazyan, D. S. Matteson, L. Fabry-Asztalos, R. P. Singh, P. Lin, W. Blair, K. Guo, B. Robinson, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59, 927.

⁶¹ a) D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, 1995. b) H. C. Brown, B. Singararn, *Pure&Appl. Chem.*, **1987**, 59, 879.



Esquema 2.1

A partir de derivados organoborados C_α -quirales, previamente sintetizados o generados in situ en el medio de reacción, y mediante tratamiento con nucleófilos de diferente naturaleza seguida de una reacción de transposición 1,2 con retención de configuración, es posible acceder a un amplio grupo de aminas y alcoholes terciarios, así como derivados bencílicos terciarios y cuaternarios con excelentes niveles de reactividad y estereoespecificidad (Esquema 2.2).⁶²



Esquema 2.2

Otro método de funcionalización estereoespecífica de boronatos alquílicos C_α -quirales explota la facilidad que presentan los reactivos de organoboro para interaccionar

⁶² Para una revisión reciente, véase: a) H. K. Scott, V. K. Aggarwal, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 13124. b) V. K. Aggarwal, G. Y. Fang, X. Ginesta, D. M. Howells, M. Zaja, *Pure and App. Chem.*, **2006**, 215. Para ejemplos recientes véase: c) J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature*, **2008**, *456*, 778. d) V. Bagutski, T. Elford, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1080. e) C. G. Watson, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1346. f) B. M. Partridge, L. Chausset-Boissarie, M. Burns, A. P. Pulis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 11795.

Capítulo 2

con metales de transición en procesos de transmetalación.⁶³ Con excepción de los ésteres borónicos ciclopropílicos quirales, que son sustratos con una fuerte predisposición contra la β -eliminación,⁶⁴ los alquilboronatos secundarios generalmente se han mostrado ineficaces en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura debido a que en estos sustratos el proceso de β -eliminación, que conlleva la pérdida de la información quiral, compite con la etapa de eliminación reductora tras la fase inicial de transmetalación.⁶⁵

Este paradigma se rompió en 2009 cuando el grupo de Crudden describió el primer ejemplo de un acoplamiento de Suzuki de un organoboronato secundario no ciclopropílico inmune al proceso de β -eliminación.⁶⁶ En concreto, la reacción de boronatos bencílicos ópticamente activos con yodoarenos en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mol%), PPh_3 (8-12 equivalentes con respecto a Pd) y Ag_2O (1 equiv) como base⁶⁷ proporcionó los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos y casi completa retención de la configuración (91-94% retención) (Esquema 2.3). Como era esperable, este primer ejemplo ha desencadenado una intensa actividad investigadora que ha resultado en la aparición de varios métodos de acoplamiento estereoespecífico de derivados de ácidos borónicos secundarios C_α -quirales.⁶⁸

⁶³ Además de las típicas reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, este tipo de compuestos de boro han recibido una atención creciente en reacciones de adición a aldehídos y otros electrófilos catalizadas por Rh. Para un ejemplo reciente, véase: A. Ros, V. A. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6289.

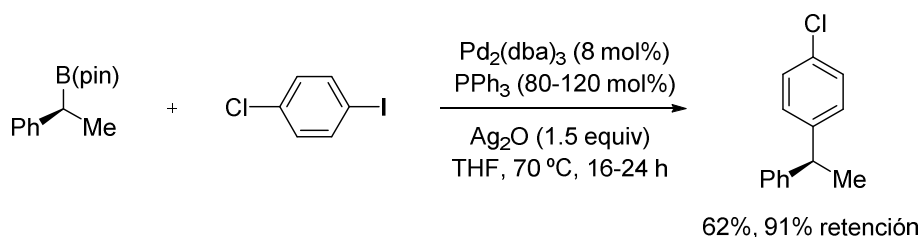
⁶⁴ En estos sustratos, el enlace C–B posee un marcado carácter aromático debido a la especial hibridación en el anillo de ciclopropano, por lo que los procesos de β -eliminación no tienen lugar. Para ejemplos en la literatura, véase: a) S.-M. Zhou, M.-Z. Deng, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845. b) M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.

⁶⁵ Para una reciente revisión de la reacción de Suzuki empleando alquilboronatos, véase: H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *201*, 2013.

⁶⁶ D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024.

⁶⁷ El empleo de Ag_2O ha demostrado ser particularmente efectivo en el aumento de la velocidad de la etapa de transmetalación en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki: a) J. Uenishi, J. M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756. b) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299.

⁶⁸ a) T. Awano, T. Ohmura, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13191. b) T. Awano, T. Ohmura, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20738. c) G. A. Molander, S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856. d) D. L. Sandrock, L. Jean-Gérard, C. Chen, S. D. Dreher, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17018.



Esquema 2.3

2.1.2- Preparación de derivados organoborados con quiralidad en C_α: Hidroboración asimétrica.

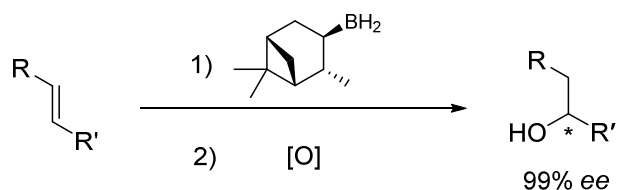
-Estudios iniciales: empleo de auxiliares quirales como fuente de inducción asimétrica

Entre los métodos disponibles para la síntesis de derivados organoborados C_α quirales, la reacción de hidroboración asimétrica de dobles enlaces destaca por su amplia generalidad.⁶⁹ La elevada enantioselectividad observada por el grupo de Brown en 1961 en la hidroboración de alquenos utilizando el (–)-diisoprenocanfenilborano (Ipc₂BH), un borano derivado del terpeno natural α-pineno⁷⁰ desencadenó una intensa investigación en esta área. A partir de este descubrimiento, han sido muchos los agentes de hidroboración quirales que se han desarrollado, si bien los reactivos originales IpcBH₂ y Ipc₂BH continúan vigentes (Esquema 2.4).⁷¹

⁶⁹ Para revisiones sobre la reacción de hidroboración, véase: a) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179. b) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4957. c) A. M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.

⁷⁰ a) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486. b) G. Zweifel, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 397.

⁷¹ Para una revisión sobre la química de hidroboración asimétrica empleando agentes de hidroboración con auxiliares quirales derivados de isopineno, véase: a) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1. b) S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1896.



Esquema 2.4

Una de las desventajas de esta química reside en el hecho de que la unión del auxiliar quiral al átomo de boro mediante un enlace C–B, impide la participación directa de los productos de hidrobromación en reacciones de formación de enlaces C–C catalizadas por Pd propia de los ácidos borónicos y sus derivados. Para ello, es necesario que el alquilborano sea transformado en el correspondiente éster borónico, lo que implica una etapa adicional de síntesis. Además, esta derivatización ha demostrado ser problemática en múltiples casos.⁷² Recientemente, el grupo de Soderquist ha resuelto este problema desarrollando un agente de hidrobromación asimétrica quiral derivado del 9-BNN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) que ha demostrado ser compatible con reacciones de acoplamiento catalizada por metales de transición.⁷³

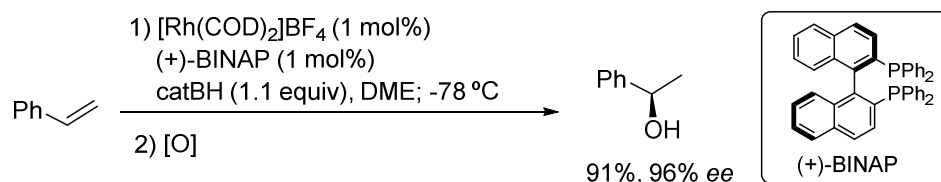
-Hidrobromación enantioselectiva catalizada por complejos organometálicos quirales

Una alternativa al uso de auxiliares quirales en la reacción de hidrobromación asimétrica de olefinas es el empleo en cantidades catalíticas de complejos organometálicos quirales. Además de ser una estrategia más eficiente y práctica, generalmente emplea como agentes de hidrobromación catecolborano o pinacolborano (catBH o pinBH, respectivamente), por lo que los productos de reacción obtenidos son derivados de ésteres borónicos compatibles con una gran variedad de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, así como en procesos de migración 1,2-estereoselectiva.

⁷² H.C. Brown, P.K. Jadhav, M.C. Desai, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4303.

⁷³ A. Z. González, J. G. Román, E. González, J. Martínez, J. R. Medina, K. Matos and J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218.

La primera hidrobtoración catalítica altamente enantioselectiva fue descrita por el grupo de Hayashi. La reacción de olefinas de tipo estireno con catecolborano catalizada por complejos de Rh/(+)-BINAP tenía lugar en DME a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con elevados niveles de regiocontrol y enantioselectividad (hasta 96% *ee*, Esquema 2.5).⁷⁴



Esquema 2.5

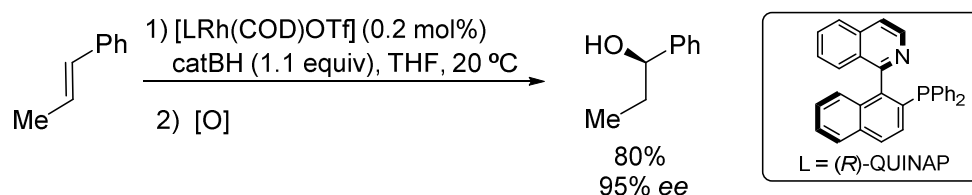
Estos primeros ejemplos sirvieron de base para el desarrollo de nuevos métodos enantioselectivos catalizados por Rh, con especial énfasis en el descubrimiento de nuevos ligandos quirales más eficientes, entre los que destaca el ligando atropoisomérico de coordinación bidentada P,N (*S*)-QUINAP.⁷⁵ Inicialmente introducido por el grupo de Brown, este ligando se caracteriza por proporcionar altos niveles de enantioselectividad en la hidrobtoración de olefinas a temperatura ambiente, una ventaja frente al ligando BINAP, que necesita temperaturas criogénicas para alcanzar valores similares de enantiocontrol. Además, la alta tolerancia mostrada por el sistema catalítico Rh/QUINAP a sustratos con gran demanda estérica permitió el empleo de olefinas internas, ampliando así de una manera muy notable el alcance estructural del método (Esquema 2.6).⁷⁶

⁷⁴ a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426. b) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 601. Previamente, el grupo de Burgess había descrito la hidrobtoración de norborneno o 2-*terc*-butilpropeno catalizada por Rh/(*R,R*)-Diop con inducciones asimétricas moderadas: c) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5178.

⁷⁵ a) J. M. Brown, D. I. Hulmes, T. P. Layzell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1673. b) N. W. Alcock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, *4*, 743.

⁷⁶ a) H. Doucet, E. Fernández, T. P. Layzell, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320. b) M. McCarthy, M. W. Hooper, P. J. Guiry, *Chem. Commun.* **2000**, 1333. c) E. Fernández, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840. d) F. Y. Kwong, Q. Yang, T. C. W. Mak, A. S. C. Chan, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2769. Para una revisión sobre la hidrobtoración asimétrica de olefinas empleando catalizadores de Rh, véase: A. M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.

Capítulo 2



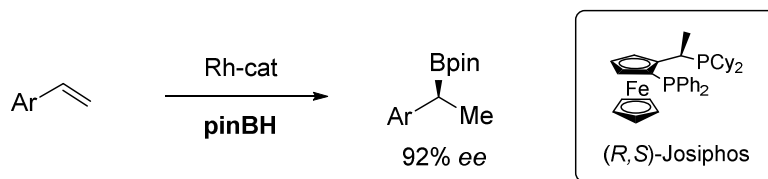
Esquema 2.6

Una de las desventajas derivadas del empleo de catBH como agente de hidroboración es que el reducido impedimento estérico en torno al átomo de boro hace que los boronatos resultantes posean una baja estabilidad frente a reacciones de hidrólisis y descomposición, lo que complica su manipulación.⁷⁷ Una alternativa que permite superar esta limitación es el empleo de pinBH,⁷⁸ ya que el mayor impedimento estérico en torno al átomo de boro confiere a los pinacolboronatos una excelente estabilidad frente a reacciones de hidrólisis y descomposición, pudiendo ser purificados por técnicas cromatográficas en un gran número de casos. En concreto, el sistema catalítico Rh/(*R,S*)-Josiphos ha proporcionado excelentes resultados en la hidroboración asimétrica de olefinas (Esquema 2.7).⁷⁹

⁷⁷ S. A. Westcott, H. P. Blom, T. B. Marder, R. T. Baker, J. C. Calabrese, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2175.

⁷⁸ Para ejemplos de hidroboración catalítica empleando pinBH, véase: a) C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482. b) S. Pereira, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3283. c) S. Pereira, M. Srebnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 909. d) Y. Yamamoto, R. Fujikawa, T. Umemoto, N. Miyaara, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10695. e) K. Endo, M. Hirokami, K. Takeuchi, T. Shibata, *Synlett* **2008**, 3231. f) K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata, *Organometallics*, **2008**, 27, 5390. g) D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6062.

⁷⁹ a) C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9200; b) A. M. Segarra, E. Daura-Oller, C. Claver, J. M. Poblet, C. Bo, E. Fernandez, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6456.



Esquema 2.7

En claro contraste con la amplia variedad de metales, ligandos quirales y agentes de hidroboración que han demostrado ser altamente eficaces en la reacción de hidroboración catalítica asimétrica de olefinas, el estudio del alcance estructural en el sustrato se ha centrado de un modo casi exclusivo en derivados de tipo estireno.⁸⁰ Sin embargo, un tipo de olefinas cuya reacción de hidroboración constituye un importante desafío son aquellas activadas por grupos atractores de electrones, tales como los compuestos carbonílicos α,β -insaturados y sus derivados. Además de la posible reacción competitiva de reducción del grupo carbonilo en algunos casos, la influencia electrónica del grupo activante disminuye considerablemente la reactividad del alqueno conjugado.

2.1.3- Empleo de reactivos de diboro $[(\text{R}_2\text{O})\text{B}-\text{B}(\text{OR}_2)]$ en la borilación conjugada asimétrica catalizada por Cu^{I} de sistemas aceptores α,β -insaturados

2.1.3.1- Estudios iniciales y mecanismo de la reacción de borilación conjugada

Los reactivos de diboro se han utilizado generalmente en reacciones catalizadas por metales de transición para la introducción simultánea de dos unidades de boro en

⁸⁰ Recientemente, el grupo de Takacs demostró por vez primera que es posible ampliar el alcance estructural de la reacción de hidroboración asimétrica a amidas β,γ -insaturadas empleando un catalizador de Rh y un ligando quiral de tipo fosfito o fosforamidito, en la cual el grupo amida funciona como un grupo director coordinante: a) S. M. Smith, N. C. Thacker, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734. Para trabajos anteriores empleando similares sustratos en versión racémica, véase: b) D. A. Evans, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4042. c) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671. d) D. A. Evans, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.

Capítulo 2

sistemas insaturados, generalmente a través de una adición *syn*-estereoselectiva.⁸¹ Sin embargo, más recientemente, este tipo de reactivos se han comenzado a utilizar en procesos de monoborilación.

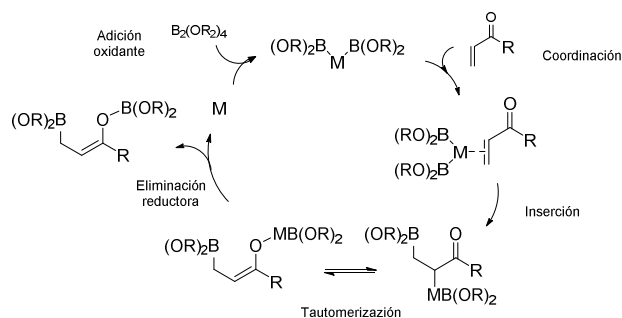
Los primeros ejemplos de monoborilación conjugada de sistemas aceptores carbonílicos α,β -insaturados con reactivos de diboro emplearon catálisis por Pt^{082} o Rh^{I} .⁸³ Estos metales activan el enlace B–B mediante adición oxidante, efectuándose la transferencia catalítica del reactivo de diboro al sustrato insaturado tras inserción y posterior eliminación reductora.⁸⁴ El Esquema 2.8 recoge el ejemplo pionero descrito por el grupo de Marder.⁸⁵

⁸¹ Para ejemplos recientes, véase: a) L. T. Kliman, S. N. Mlynarski, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210. b) S. P. Miller, J. B. Morgan, J. V. Felix, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 131.

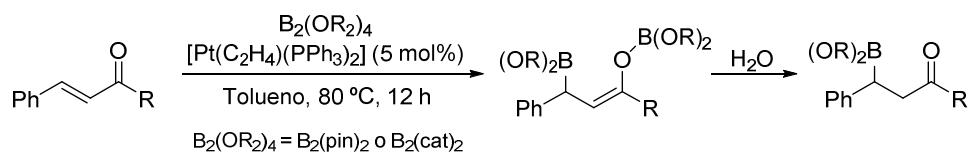
⁸² a) G. Lawson, Y.; J. Gerald Lesley, M.; C. Norman, N.; R. Rice, C.; B. Marder, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2051. b) Bell, N. J.; Cox, A. J.; Cameron, N. R.; Evans, J. S. O.; Marder, T. B.; Duin, M. A.; Elsevier, C. J.; Baucherel, X.; Tulloch, A. A. D.; Tooze, R. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1854.

⁸³ a) Kabalka, G. W.; Das, B. C.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2323. b) T. Shiomi, T. Adachi, K. Toribatake, L. Zhou, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2009**, 5987. c) K. Toribatake, L. Zhou, A. Tsuruta, H. Nishiyama; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3551.

⁸⁴ El mecanismo propuesto implica adición oxidante del metal al reactivo de diboro, coordinación del sustrato, inserción seguida de tautomerización y finalmente eliminación reductora para dar el producto de diboración 1,4, que en una etapa de hidrólisis genera el producto de β -borilación (véase Esquema).

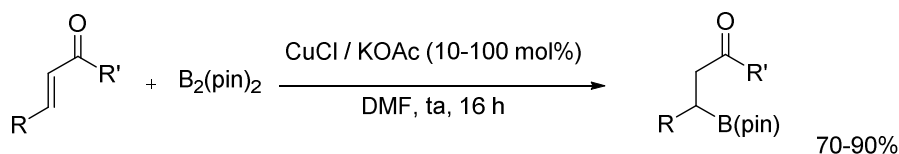


⁸⁵ Para ejemplos empleando catálisis por Ni, véase: a) Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5031. b) V. Lillo, M. J. Geier, S. A. Westcott, E. Fernández; *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4674. Para ejemplos empleando catálisis por Pd: c) Bonet, A.; Gulyás, H.; Koshevoy, I. O.; Estevan, F.; Sanaú, M.; Úbeda, M. A.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6382.



Esquema 2.8

Sin embargo, y a pesar del avance sintético que representan estas metodologías, ninguna de ellas ha tenido un impacto tan profundo como la borilación conjugada de sistemas aceptores α,β -insaturados catalizada por Cu^{I} descubierta de manera independiente por Miyaura y Hosomi tal y como se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral (Esquema 2.9).⁸⁶ Además de las ventajas de tipo económico derivadas del uso de sales de cobre, la reacción tiene lugar bajo condiciones suaves, lo que supone una mejora frente al uso de otros metales, donde la reacción requiere altas temperaturas, aditivos en cantidades superestequiométricas o mezclas de disolventes.

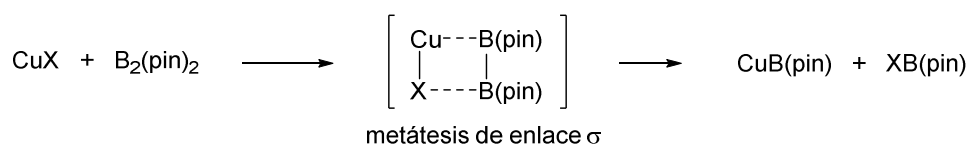


Esquema 2.9

En este caso, al ser el cobre un metal con orbitales d de menor energía en comparación con Pt o Rh, no es capaz de producir la activación del compuesto de diboro mediante adición oxidante y en su lugar reacciona con este reactivo sin que se produzca un cambio en el estado de oxidación del metal. El proceso puede considerarse como una reacción de metátesis de enlace σ entre el reactivo B–B y la unidad Cu–X (Esquema 2.10).

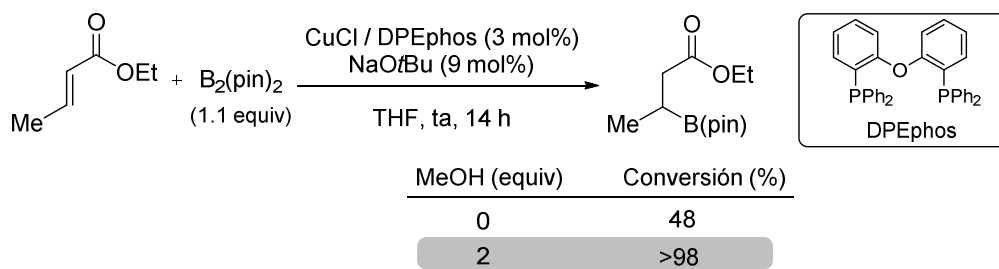
⁸⁶ Para revisiones recientes sobre borilación conjugada de sistemas aceptores catalizada por Cu^{I} , véase: V. Lillo, A. Bonet, E. Fernández; *Dalton Trans.*, **2009**, 2899. b) J. A. Schiffner, K. Müther, M. Oestreich; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1194. c) A. D. J. Calow, A. Whiting; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5485.

Capítulo 2



Esquema 2.10

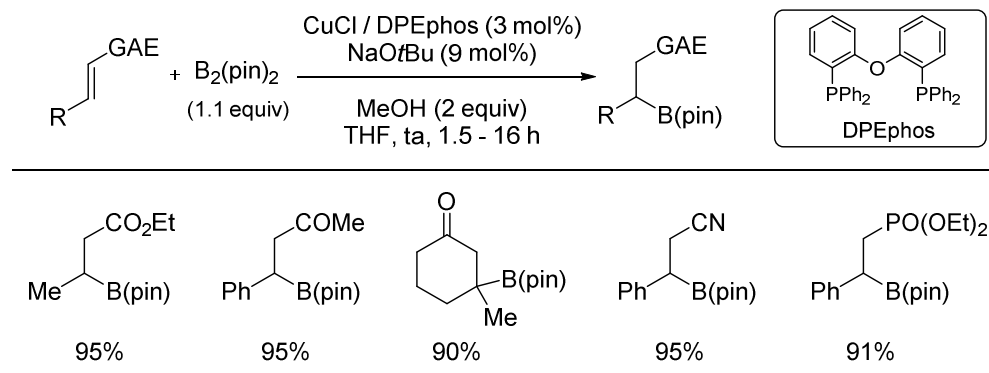
El grupo de Yun demostró en 2006 que la velocidad de la reacción de Hosomi-Miyaura se incrementa considerablemente con el uso de alcoholes como aditivos,⁸⁷ solucionando así el problema de la baja reactividad mostrada por algunos compuestos carbonílicos en esta reacción. De hecho, en los trabajos originales de Hosomi y Miyaura, el alcance estructural de la borilación conjugada estaba restringido al uso de enonas. Como se muestra en el Esquema 2.11, la adición conjugada de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1.1 equiv) al crotonato de etilo en presencia de CuCl (3 mol%), una difosfina (DPEphos, 3 mol%) y NaOtBu (9 mol%) como base conduce al producto de β -borilación con una conversión de 48% tras 14 h. Sin embargo, la misma reacción en presencia 2 equivalentes de MeOH conduce al correspondiente β -boronato con conversión completa (>98%).



Esquema 2.11

⁸⁷ S. Mun, J. -E. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887.

Este nuevo sistema catalítico resultó altamente eficaz en la borilación de ésteres y enonas α,β -insaturadas β -sustituidas. Asimismo, pudo extenderse a otros sistemas α,β -insaturados, como nitrilos y fosfonatos (Esquema 2.12).⁸⁸



Esquema 2.12

Para explicar el papel del MeOH, los autores propusieron un mecanismo de reacción en el que la especie activa boril-cobre(I) (**I**) se forma in situ en una etapa previa al ciclo catalítico mediante una reacción de metátesis de enlace σ entre $\text{B}_2(\text{pin})_2$ y CuOtBu (Esquema 2.13). Posteriormente, se produce la complejación de esta especie **I** al alqueno activado (complejo **II**), seguida de una reacción de inserción de éste en el enlace Cu–B (**IIIa**). El C-enolato de cobre(I) resultante **IIIa** puede experimentar tautomería cetoenólica en el caso de sustratos de tipo enona ($\text{R}_2 = \text{alquilo}$, **IIIa** \leftrightarrow **IIIb**). Sin embargo, en el caso de sustratos de tipo acrilato esta tautomerización no tiene lugar en las condiciones de reacción, formándose exclusivamente el C-enolato **IIIa**, tal y como han sugerido posteriormente experimentos de deuteración.⁸⁹ Este enolato de Cu^{I} **IIIa** podría evolucionar mediante una reacción de metátesis de enlace σ con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ para dar el correspondiente enolato de boro y regenerar la especie activa **I**. Sin embargo, los resultados experimentales parecen reflejar que la participación del O-enolato **IIIb** en la

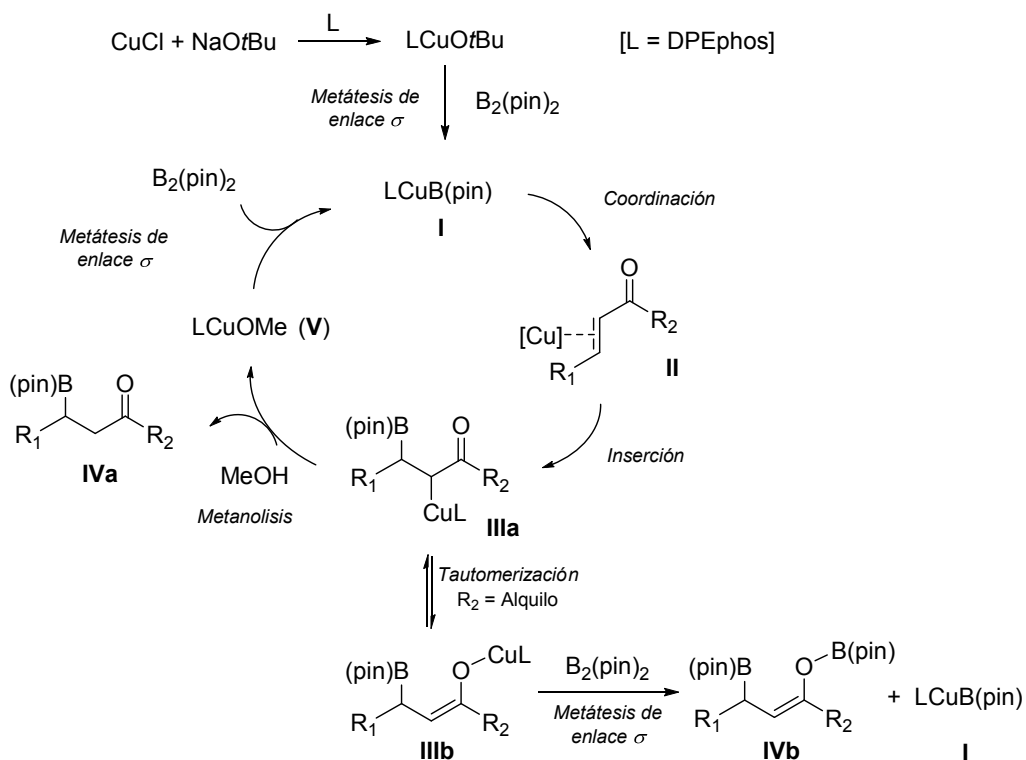
⁸⁸ Para un ejemplo posterior de borilación conjugada en aldehídos α,β -insaturados: a) A. Bonet, V. Lillo, J. Ramírez, M. M. Díaz-Requejo, E. Fernández, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1533. Iminas α,β -insaturadas: b) C. Solé, E. Fernández, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1790.

⁸⁹ H.-S. Sim, X. Feng, J. Yun, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1939.

Capítulo 2

reacción de metátesis con $B_2(\text{pin})_2$ es mucho más favorable que la reacción con el C-enolato **IIIa**. De este modo, el equilibrio entre las especies **IIIa** y **IIIb** determina la velocidad de reacción, siendo clave la barrera de intercambio entre dichos intermedios. Por esta razón, la evolución del ciclo catalítico sólo tiene lugar de forma eficaz en ausencia de MeOH en enonas (**IIIb** \rightarrow **IVb**). Este escollo se ha superado añadiendo cantidades estequiométricas de MeOH, que facilita la metanolisis del enlace Cu–C en el complejo **IIIa**, liberando así el producto de β -borilación **IVa** junto con una nueva especie **V**, que sufre una metátesis de enlace σ con $B_2(\text{pin})_2$ para regenerar la especie activa **I**. Por lo tanto, el papel desarrollado por el metanol en el ciclo catalítico es doble: regenera el catalizador en el medio de reacción a la vez que permite la obtención del producto de borilación deseado mediante metanolisis.⁹⁰

⁹⁰ Para ejemplos de la importancia del uso de aditivos tipo alcohol en hidrosililaciones catalizadas por Cu: a) G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11253; b) Kim, D.; Park, B.-M.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1755. Uso de aditivos tipo alcohol en hidrosililaciones catalizadas por Ti: c) J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5640. Uso de aditivos tipo alcohol en hidrosililaciones catalizadas por Zn: d) V. Bette, A. Mortreux, C. W. Lehmann, J.-F. Carpentier, *Chem. Commun.*, **2003**, 332.



Esquema 2.13

Esta reacción de borilación fue estudiada mediante cálculos DFT por el grupo de Marder usando como sustratos modelo la acroleína y el acrilato de metilo.⁹¹ En el caso de la acroleína (Figura 2.2), los resultados computacionales mostraron que el camino de reacción más favorable energéticamente es aquel en el cual el doble enlace C=C se inserta en el enlace Cu-B⁹² de la especie activa a través de una adición 3,4 para formar un intermedio enolato β-borilado con enlace Cu^I-C_α (**IIIa**). El intermedio de reacción **IIIa** es energéticamente más estable que los reactivos, por lo que esta reacción es irreversible. La regioselectividad de la inserción está marcada por el hecho de que el

⁹¹ L. Dang, Z. Y. Lin, T. B. Marder, *Organometallics*, **2008**, 27, 4443.

⁹² El Cu^I se une más fuertemente al doble enlace C=C que al grupo carbonilo C=O del sustrato, resultando en la formación de un complejo más estable en el primer caso.

Capítulo 2

carbono β de la acroleína es el centro de mayor electrofilia de la molécula, comportándose el grupo boronato en el complejo fosfina $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-B}(\text{pin})$ como nucleófilo en el proceso de inserción. Posteriormente, este intermedio experimenta una isomerización de tipo ceto-enólico para generar el enolato intermedio β -borilado con enlace $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-O}$ (**IVa**), de similares características energéticas. En teoría, tanto el C-enolato **IIIa** como el O-enolato **IVa** podrían experimentar una reacción de metátesis con una molécula de bispinacolatodiboro presente en el medio de reacción (**TS_{IIIa-I}** y **TS_{IVa-I}**), generando los productos de diborilación 3,4 y 1,4 respectivamente. Sin embargo, los cálculos demuestran que este tipo de proceso sólo sucede desde el intermedio O-enolato **IVa**, ya que la reacción de metátesis entre Cu-O y B-B está favorecida energéticamente frente a la reacción entre Cu-C y B-B .⁹³ De esta manera, se obtiene el producto de borilación conjugada (previa hidrólisis del producto de diborilación 1,4) y se regenera la especie activa (**I**) que puede reaccionar con otra molécula de acroleína.

⁹³ La metátesis directa de **IIIa** con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ requiere superar una barrera energética de 24.2 Kcal/mol, mientras que la isomerización **IIIa**→**IVa** implica una barrera más favorable de 11 Kcal/mol. Para un ejemplo adicional donde se demuestra a nivel computacional esta diferencia energética, véase: H. T. Zhao, L. Dang, Z. Y. Lin, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5586.

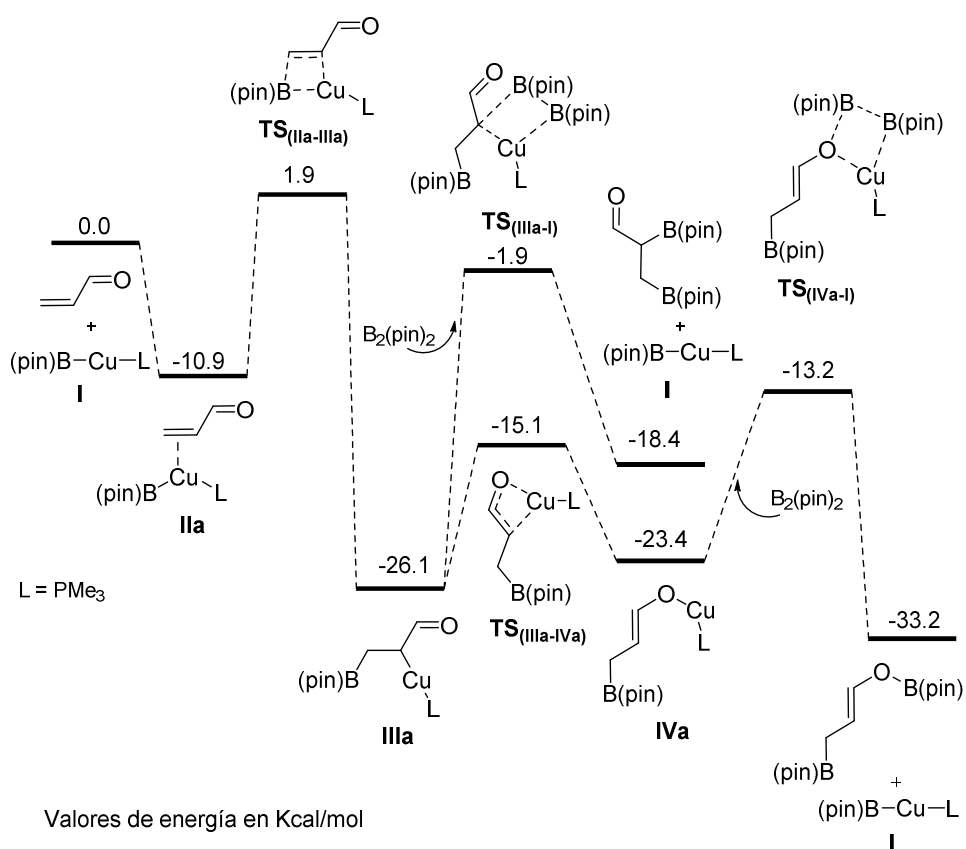


Figura 2.2

Los cálculos demostraron además que la introducción de metanol en el medio de reacción provoca la metanolisis de los dos isómeros enolato β -borilado **IVa** (con enlace Cu^I-O) o **IIIa** (con enlace Cu^I-C_α) indistintamente, liberando el producto final y formando un complejo fosfina-CuOMe que reacciona con una molécula de $B_2(pin)_2$, regenerando la especie activa (**I**) (Figura 2.3).

Capítulo 2

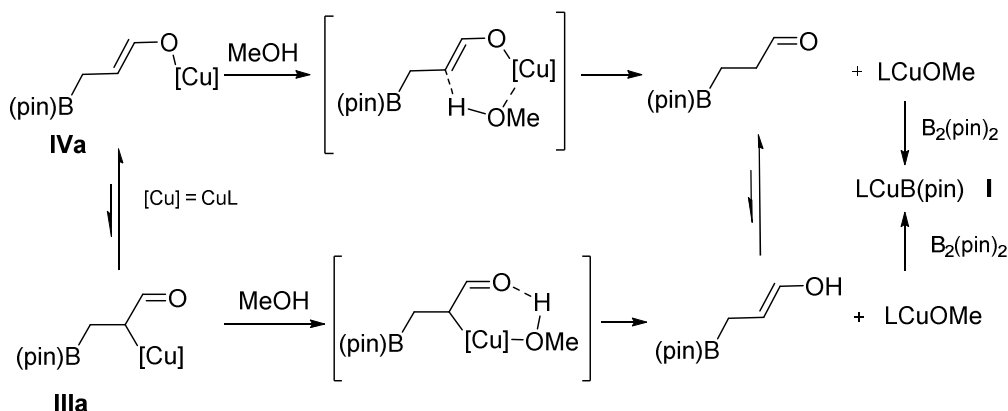


Figura 2.3

En el caso del acrilato de metilo, el proceso de coordinación π e inserción del doble enlace C=C en la especie activa Cu^I-B(pin) sucede de la misma manera (Figura 2.4). Sin embargo, los cálculos indican que debido a las características relativamente inertes del grupo éster, el proceso de isomería ceto-enólica desde el C $_{\alpha}$ -enolato resultante **IIIe** al correspondiente O-enolato **IVe** es mucho menos favorable y no tiene lugar en las condiciones de reacción. Por otra parte, la reacción de metátesis entre el O-enolato **IVe** y B₂(pin)₂ también presenta una barrera energética sensiblemente superior a la encontrada en el enolato análogo de la acroleína (17.2 Kcal/mol frente a 10.2 Kcal/mol). La elevada inestabilidad de la forma enólica **IVe** y el alto coste energético de la etapa posterior de metátesis de enlace σ con B₂(pin)₂ implica superar una barrera energética global de 31.9 Kcal/mol desde el intermedio de inserción **IIIe** hasta el punto en el que se regenera la especie activa LCuB(pin). Es aquí donde toma relevancia la presencia de metanol en el medio de reacción. En presencia de éste, el intermedio **IIIe** experimenta una reacción de metanolisis a través del intermedio **Ve**, similar a la descrita con la acroleína anteriormente. De esta manera se obtiene el producto de borilación conjugada y se forma un complejo fosfina MeO-Cu^I que reacciona con otra molécula de B₂(pin)₂ presente en el medio a través de un proceso de metátesis para regenerar la especie activa LCuB(pin).

Estos resultados teóricos están en concordancia con los resultados experimentales obtenidos por el grupo de Yun,⁸⁷ según los cuales la reactividad de derivados de ésteres

α,β -insaturados en este tipo de borilaciones es extremadamente baja en ausencia de metanol.

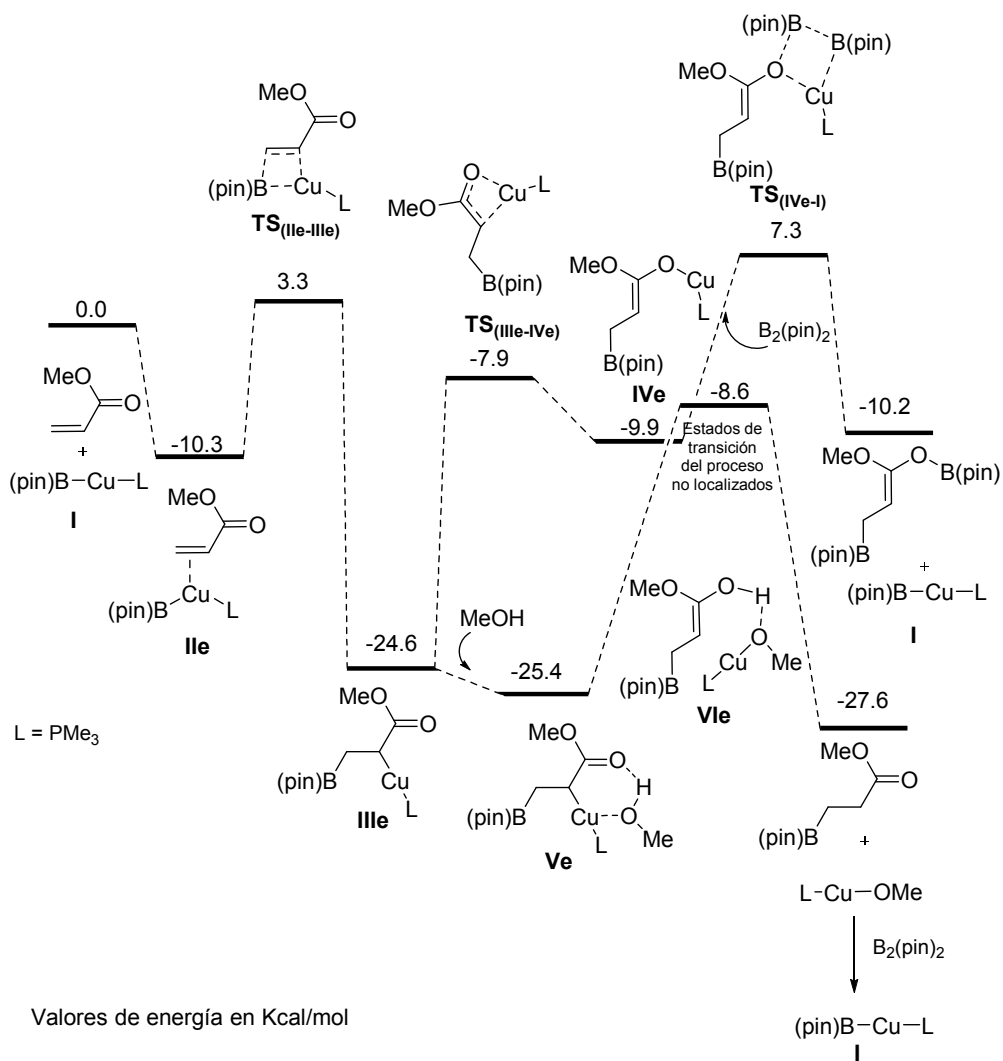


Figura 2.4

Capítulo 2

2.1.3.2- Variante enantioselectiva de la borilación conjugada catalizada por Cu^I

- Ésteres, nitrilos y amidas α,β -insaturados

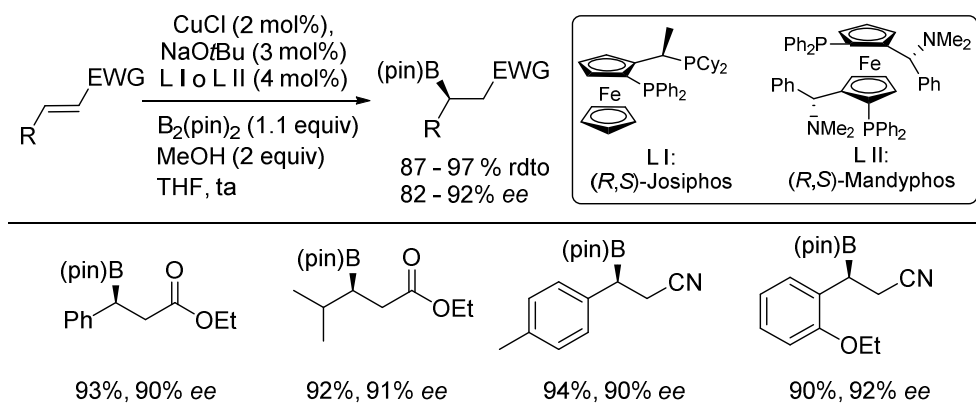
El descubrimiento del aumento de la velocidad de reacción en la borilación de Hosomi-Miyaura en sistemas α,β -insaturados menos reactivos mediante el uso de aditivos de tipo alcohol,⁸⁷ así como el profundo análisis mecanístico de los resultados experimentales mediante cálculos teóricos,⁹¹ sentaron las bases de la eclosión de métodos catalíticos enantioselectivos.

El primer ejemplo descrito en la literatura se publicó en 2008.⁹⁴ La introducción de los ligandos fosfina quirales de estructura ferrocénica Josiphos y Mandyphos⁹⁵ (4 mol%) permitió la β -borilación de ésteres y nitrilos α,β -insaturados con sustituyentes en posición β tanto alquílicos como arílicos con unos niveles de enantiocontrol en torno al 90% *ee* y con unos rendimientos superiores al 90% (Esquema 2.14).⁹⁶

⁹⁴ E. Lee, J. Yun; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 145.

⁹⁵ Esta familia de ligandos ya se había aplicado con éxito en reacciones de adición conjugada catalizadas por Cu^I. Para revisiones recientes, véase: a) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8033; c) B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold, in: *Modern Organocopper Chemistry*, (Ed.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp 224–258; d) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis*, **2007**, 1279; e) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa; *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1039.

⁹⁶ Para la obtención del mismo tipo de compuestos por reacciones de adición conjugada enantioselectiva a sistemas α,β -insaturados β -boril-sustituidos, véase: a) J. C. H. Lee, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*; **2010**, 132, 5544; b) J. Ding, D. G. Hall, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3428.

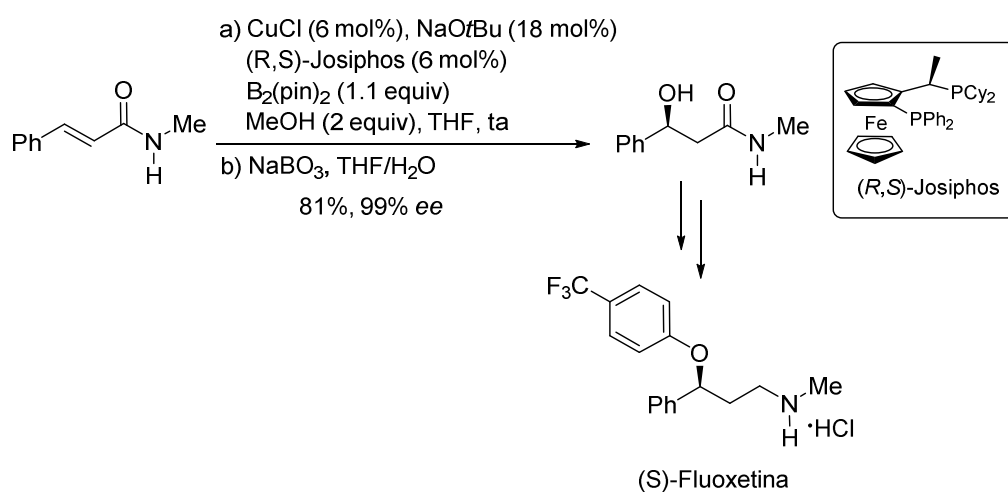


Esquema 2.14

Este mismo sistema catalítico (empleando Josiphos como ligando quiral) se aplicó posteriormente con éxito en la β -borilación de amidas α,β -insaturadas, que son un tipo de aceptores de Michael menos reactivos.⁹⁷ En este caso, la naturaleza del ligando resultó fundamental no sólo para el desarrollo de la variante asimétrica, sino también para la obtención de una elevada reactividad, ya que la reacción en su versión racémica utilizando el ligando típicamente utilizado DPEphos condujo a conversiones muy bajas (40%). Este trabajo se centró precisamente en la influencia de la naturaleza del ligando en la reactividad, basando el estudio en la magnitud del ángulo de mordida del mismo, por lo que la mayoría de los ejemplos son con ligandos aquirales. Sin embargo, la eficacia la difosfina quiral Josiphos en esta reacción se demostró en un par de ejemplos, uno de los cuales se ha aplicado a la síntesis formal de la (*S*)-Fluoxetina (Esquema 2.15).⁹⁸

⁹⁷ H. Chea, H. -S. Sim, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 855.

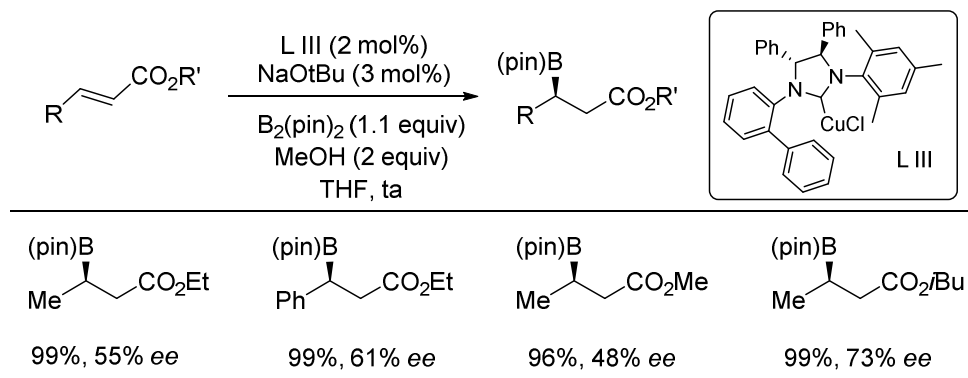
⁹⁸ Para un ejemplo posterior de borilación conjugada catalizada por Cu de amidas α,β -insaturadas pero empleando de manera alternativa tetrahidroxidoborano $[\text{B}_2(\text{OH})_4]$ y en versión no asimétrica, véase: S. A. Mckee, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4684.



Esquema 2.15

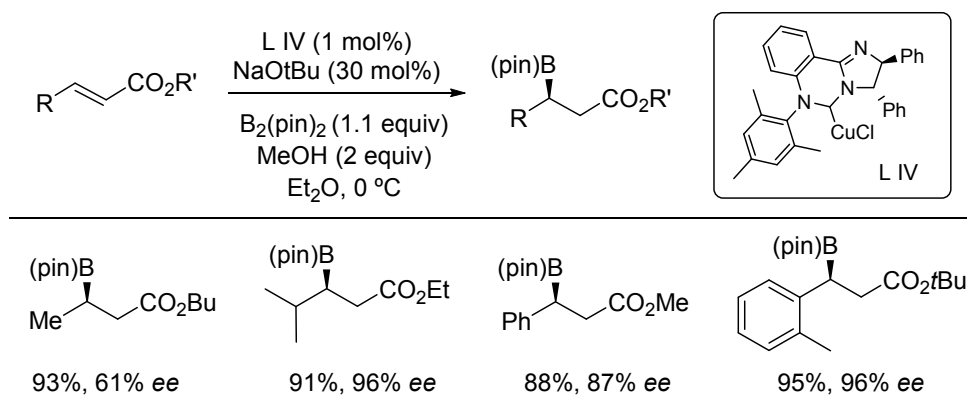
Con posterioridad a estos primeros resultados, el grupo de Pérez y Fernández describió que también se podía llevar a cabo la reacción de borilación conjugada enantioselectiva de ésteres α,β -insaturados sustituidos en la posición β empleando complejos quirales de tipo NHC-Cu^I (NHC = carbenos *N*-heterocíclicos)⁹⁹ A pesar de la elevada reactividad del sistema catalítico, los niveles de inducción asimétrica fueron moderados, no superando en ninguno de los ejemplos un 73% *ee* (Esquema 2.16). Un aspecto importante de la reacción es que la inducción asimétrica mostró una gran dependencia con la naturaleza estérica del grupo éster, siendo el sustituyente isobutilo el que proporcionó los mejores resultados. A pesar de que las enantioselectividades no fueron excelentes, el descubrimiento de la efectividad de las especies de tipo NHC ha contribuido a incrementar el alcance estructural de la borilación conjugada asimétrica.

⁹⁹ V. Lillo, A. Prieto, A. Bonet, M. M. Díaz-Requejo, J. Ramírez, P. J. Pérez, E. Fernández, *Organometallics* **2009**, 28, 659.



Esquema 2.16

Poco después, el grupo de McQuade consiguió elevar estos valores de enantioselectividad a niveles en torno a 90% *ee* mediante el uso de complejos de Cu^{I} de un ligando quirral de tipo NHC modificado, también con simetría C_1 .¹⁰⁰ Este método toleró derivados de ácido carboxílico tanto β -alquil como β -arilsustituídos, resultando en este caso totalmente marginal la influencia del sustituyentes alifático del grupo éster (Esquema 2.17).

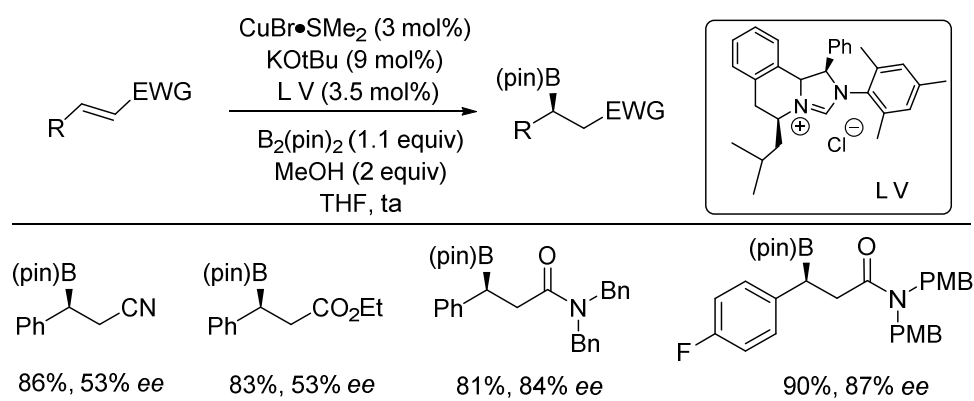


Esquema 2.17

¹⁰⁰ J. K. Park, H. H. Lackey, M. D. Rexford, K. Kovnir, M. Shatruk, D. T. McQuade, *Org Lett*, **2010**, *12*, 5008.

Capítulo 2

El potencial de los carbenos quirales de tipo NHC en la borilación conjugada de derivados de ácido α,β -insaturados catalizada por Cu^{I} fue puesto también de relieve por Hong utilizando la sal de imidazolio L V como precursor.¹⁰¹ Las enantioselectividades para sustratos de tipo nitrilo o éster fueron bastante modestas (>55% *ee*), si bien este sistema catalítico resultó óptimo en el caso de amidas α,β -insaturadas, superando en alcance estructural los resultados previamente publicados por Yun (Esquema 2.18).⁹⁷ Además de la amida de Weinreb, de especial relevancia por su utilidad sintética, amidas *N,N*-dialquiladas participaron eficazmente en la reacción para dar lugar a los productos β -borilados con enantioselectividades de moderadas a buenas (73-87% *ee*). El empleo de sustratos con doble enlace de geometría *Z* se tradujo en una importante erosión de la inducción asimétrica; este efecto no ha sido racionalizado por los autores.

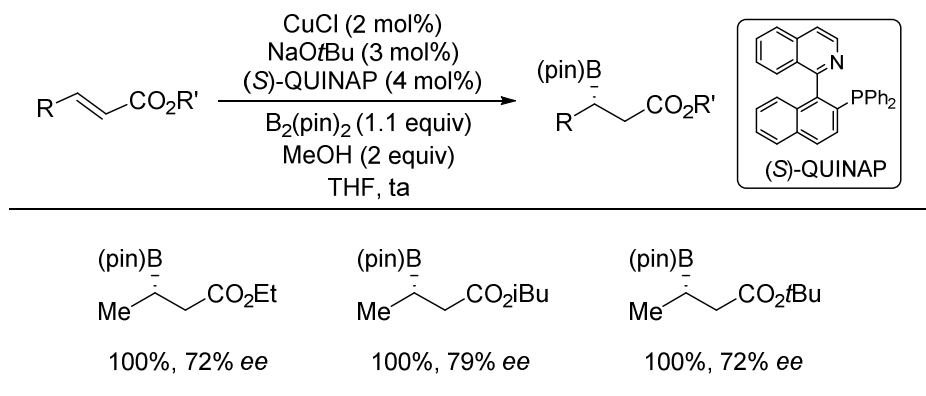


Esquema 2.18

El grupo de Fernández también ha descrito que el ligando (*S*)-QUINAP, de coordinación mixta tipo P,N y quiralidad axial, es un ligando eficaz en la β -borilación asimétrica de diferentes crotonatos. Los autores encontraron de nuevo que el tamaño del sustituyente alquílico del grupo CO_2R tenía una notable influencia en la enantioselectividad, resultando óptimo el empleo de un éster isobutílico. La inducción

¹⁰¹ D. Hirsch-Weil, K. A. Abboud, S. Hong, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7525.

asimétrica de este sistema demostró ser modesta, con valores en la mayoría de los casos no superiores al 80% *ee* (Esquema 2.19).¹⁰²



Esquema 2.19

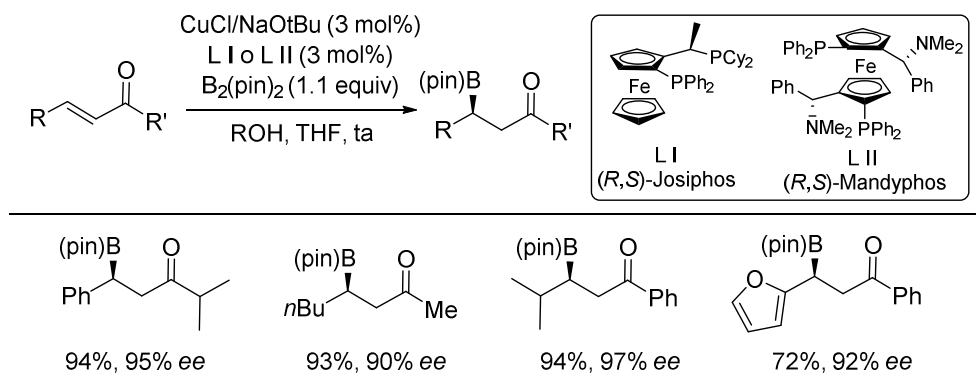
- *Cetonas α,β-insaturadas*

El primer ejemplo de borilación conjugada enantioselectiva en enonas catalizada por Cu^I fue descrito en 2009 por el grupo de Yun (Esquema 2.20).¹⁰³ Los autores describieron que enonas acíclicas con sustitución tanto arílica como alquílica en la posición β experimentan la reacción de borilación conjugada con B₂(pin)₂ usando el sistema catalítico CuCl/NaOtBu (3 mol%), en presencia de los ligandos quirales Josiphos o Mandyphos (3 mol%), con excelentes valores de enantioselectividad (90-97% *ee*).

¹⁰² W. J. Fleming, H. Müller-Bunz, V. Lillo, E. Fernández, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2520.

¹⁰³ H.-S. Sim, X. Feng, J. Yun, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1939.

Capítulo 2

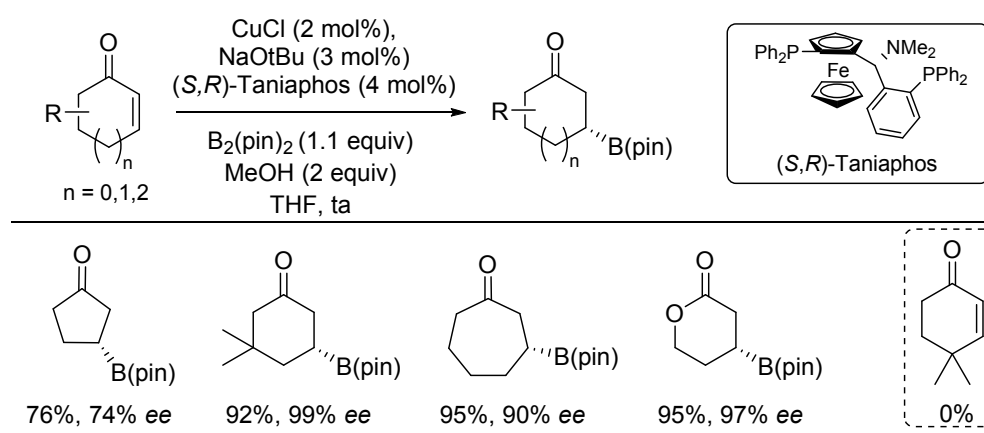


Esquema 2.20

El mismo grupo de investigación extendió posteriormente este estudio a las hasta entonces esquivas enonas cíclicas.¹⁰⁴ Mientras que los ligandos Josiphos y Mandyphos empleados anteriormente proporcionaron una enantioinducción muy pobre, el ligando Taniaphos, también de estructura ferrocénica, proporcionó unos excesos enantioméricos excelentes con una gran variedad de enonas de 5, 6 y 7 eslabones con diferentes patrones de sustitución (Esquema 2.21). Este método permitió aislar las correspondientes cetonas cíclicas β -boriladas con rendimientos muy buenos y purezas enantioméricas en el rango de 74-99% ee. Cabe destacar que este sistema demostró también ser válido en sustratos tipo lactona. Sin embargo, la borilación de una enona cíclica γ,γ -dimetilsustituida, de mayor demanda estérica, resultó inerte bajo las condiciones de reacción optimizadas.¹⁰⁵

¹⁰⁴ X. Feng, J. Yun, *Chem. Commun.* **2009**, 6577.

¹⁰⁵ Coincidiendo con la publicación de nuestros resultados, Fernández y Whiting describieron conjuntamente la β -borilación asimétrica de iminas α,β -insaturadas catalizada por Cu. Esta reacción constituye una nueva ruta de acceso a γ -aminoalcoholes quirales: a) E Fernández, H. Gulyás, C. Solé, A. Whiting, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 376. b) E Fernández, H. Gulyás, C. Solé, J. A. Mata, A. Tatla, A. Whiting, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14248.



Esquema 2.21

- *Sistemas aceptores α,β -insaturados- β,β -disustituídos*

Es necesario mencionar que los ejemplos de borilación descritos anteriormente se centran en alquenos activados con monosustitución en la posición β . La causa principal del empleo de este tipo de derivados reside en la mayor reactividad de los sustratos β -monosustituídos frente a los sustratos β,β -disustituídos. Además, el control de la inducción asimétrica en sustratos β,β -disustituídos presenta una complicación superior debido a la menor discriminación estérica entre los dos sustituyentes en posición β de estos derivados (R/R' en lugar de R/H).^{106,107} El desafío de lograr una discriminación enantiofacial en la borilación conjugada de cetonas α,β -insaturadas- β,β -disustituídas fue resuelto por el grupo de Shibasaki, empleando como sustratos enonas cíclicas β -sustituídas (Esquema 2.22).^{108,109} En este caso, la sal de cobre(I) que mejores resultados

¹⁰⁶ El grupo de Yun intentó extender la metodología de borilación de enonas cíclicas a sus homólogas β,β -disustituídas; sin embargo, la inducción asimétrica disminuyó marcadamente. Véase ref.104.

¹⁰⁷ Para una revisión sobre adiciones conjugadas catalizadas por metales de transición en sistemas α,β -insaturados- β,β -disustituídos, véase: C. Hawner, A. Alexakis; *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295.

¹⁰⁸ I.-H. Chen, L. Yin, W. Itano, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 11664.

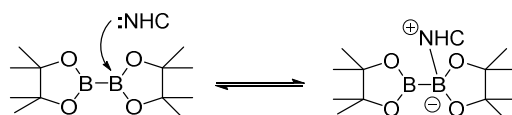
Capítulo 2

proporcionó fue $\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})_4$ (10 mol%) en combinación con LiOtBu (15 mol%) y un ligando fosfina con quiralidad en el átomo de fósforo [(*R,R*)-QuinoxP*, 12 mol%] en DMSO a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, enonas de 5, 6 y 7 eslabones proporcionaron los correspondientes productos de borilación conjugada con elevados niveles de enantioselectividad, si bien la presencia de sustituyentes arílicos en β condujo a mejores resultados que el empleo de enonas β -alquilsustituidas.¹¹⁰

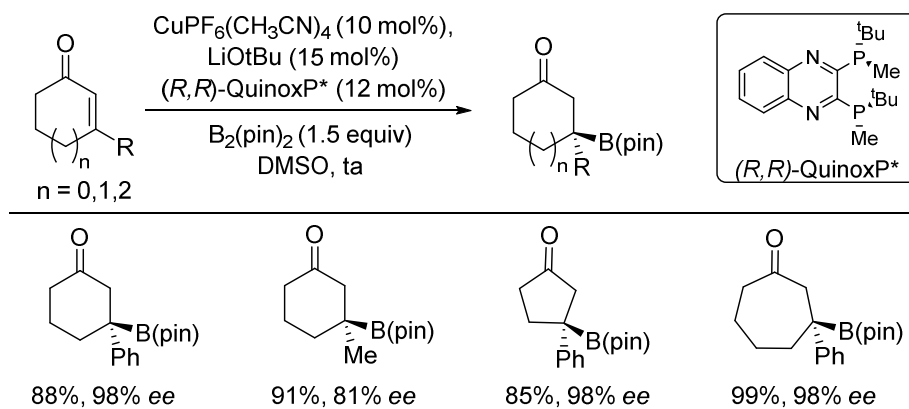
Es destacable que esta reacción no requiere aditivos próticos de tipo alcohol, como ocurría en el sistema catalítico de Yun. En este sentido, los autores enfatizaron el papel de la sal LiPF_6 , formada in situ en cantidades catalíticas ($\text{CuPF}_6 + \text{LiOtBu} \rightarrow \text{LiPF}_6 + \text{CuOtBu}$), atribuyendo a esta sal un efecto acelerador en la recuperación del catalizador, que se asume como la etapa determinante de la velocidad. Esta peculiaridad del sistema catalítico, que evita la necesidad de aditivos próticos, hace posible atrapar los enolatos de boro con electrófilos, quedando demostrado en un proceso tándem de borilación/reacción tipo aldólica con benzaldehído (Esquema 2.23).

¹⁰⁹ Para una revisión sobre la síntesis enantioselectiva de ésteres borónicos a partir de carbonos terciarios y su posterior reactividad en la construcción de centros estereogénicos cuaternarios, véase ref 62a.

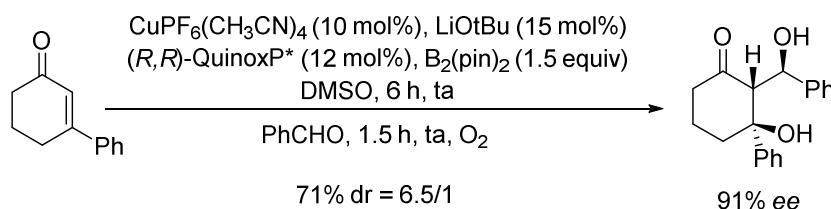
¹¹⁰ Esta reacción también ha sido llevada a cabo con sustratos similares y en ausencia de metal, usando como catalizadores especies de tipo carbeno N-heterocíclicos en combinación con una base y empleando $\text{B}_2(\text{pin})_2$ como agente de borilación: a) K. Lee, A. R. Zhugralin, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7253. Los autores postularon que la especie NHC genera una interacción ácido-base con el reactivo diboro, que posee un fuerte carácter ácido de Lewis. Esto da lugar a una especie de boro nucleófila que reacciona con el sustrato para obtener el producto β -borilado.



Para la versión enantioselectiva empleando carbenos N-heterocíclicos quirales, véase: b) H. Wu, S. Radomkit, J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8277. Para la misma reacción en versión enantioselectiva empleando de manera alternativa fosfinas quirales en cantidades catalíticas, véase: c) A. Bonet, H. Gulyás, E. Fernández; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5130.



Esquema 2.22



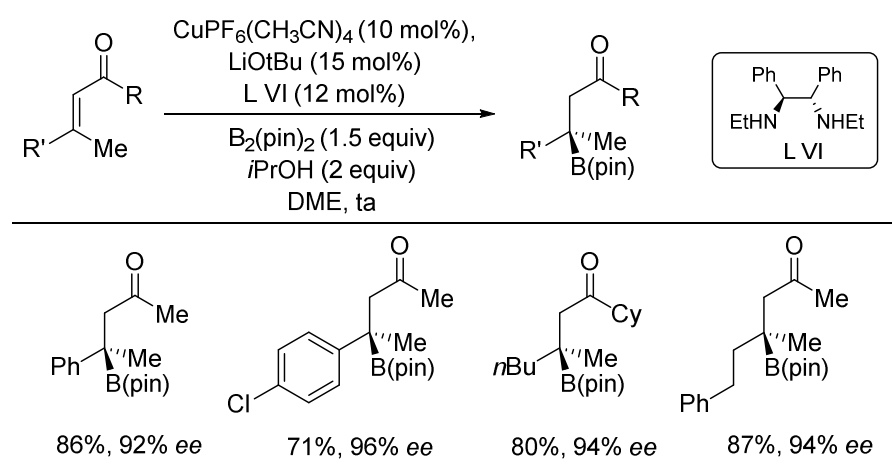
Esquema 2.23

El mismo grupo de investigación describió posteriormente la borilación conjugada enantioselectiva de enonas β,β -disustituidas acíclicas (Esquema 2.24).¹¹¹ En este caso, las condiciones de reacción optimizadas para sus homólogas cíclicas ($\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})_4$, 10 mol%; LiOtBu , 15 mol%; $(R,R)\text{-QuinoxP}^*$, 12 mol%; $\text{B}_2(\text{pin})_2$, 1.5 equiv; DMSO) proporcionaron una alta reactividad (99%) pero baja enantioselectividad (38% ee, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{Ph}$). Sin embargo, el empleo de un ligando quiral diamina, en combinación con 2 equiv de $i\text{PrOH}$ en DME, hizo que los niveles de enantioselectividad superaran un 90% ee, con independencia de la configuración Z o E del doble enlace. De hecho, alquenos de configuración opuesta conducen a los correspondientes boronatos de configuración

¹¹¹ I. Chen, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4098.

Capítulo 2

opuesta en el nuevo centro estereogénico C_α. De esta manera, se tuvo acceso a alquilboronatos quirales trisustituídos con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos. Estudios mecanísticos preliminares sugieren la implicación de una especie de amiduro de cobre(I) durante la activación del enlace B–B, lo cual se corroboró por la escasa actividad catalítica mostrada por el ligando diamina análogo N,N-dialquilado.

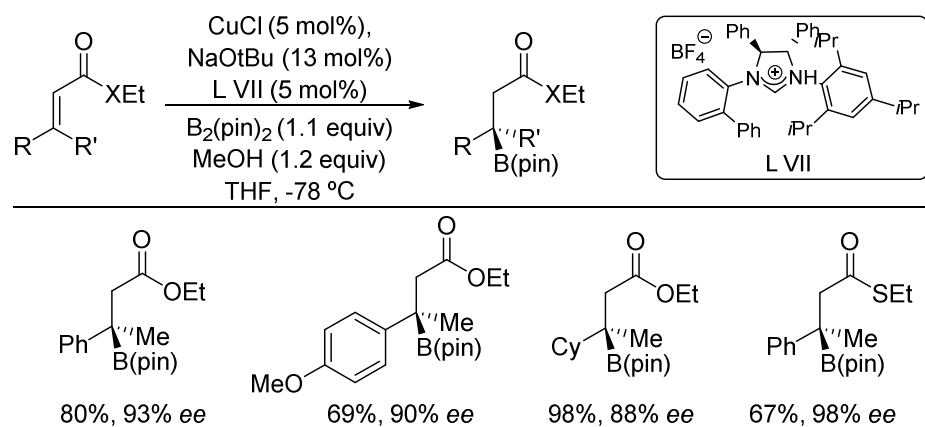


Esquema 2.24

No solo las enonas sino también los ésteres α,β -insaturados- β,β -disustituídos han demostrado ser sustratos apropiados para este tipo de transformación. El grupo de Hoveyda describió por vez primera la borilación conjugada enantioselectiva de este tipo de derivados empleando cantidades catalíticas de CuCl (5 mol%), NaOtBu (13 mol%) y un ligando quiral de tipo NHC (de estructura similar al utilizado previamente por Pérez y Fernández), en presencia de 1.1 equivalentes de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ y 1.2 equivalentes de metanol en THF a baja temperatura (Esquema 2.25).¹¹² Tanto ésteres β,β -alquilarilsustituídos como β,β -dialquilsustituídos resultaron ser excelentes sustratos, obteniéndose los productos de borilación conjugada con altos valores de inducción asimétrica en la mayor parte de los casos (89-93% *ee*). Estos valores pudieron mejorarse hasta un 98% *ee*

¹¹² J. M. O'Brien, K.-S. Lee, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10630.

utilizando los correspondientes tioésteres. El papel del MeOH no resultó importante en la enantioselectividad, pero si demostró ser esencial para alcanzar conversiones elevadas.

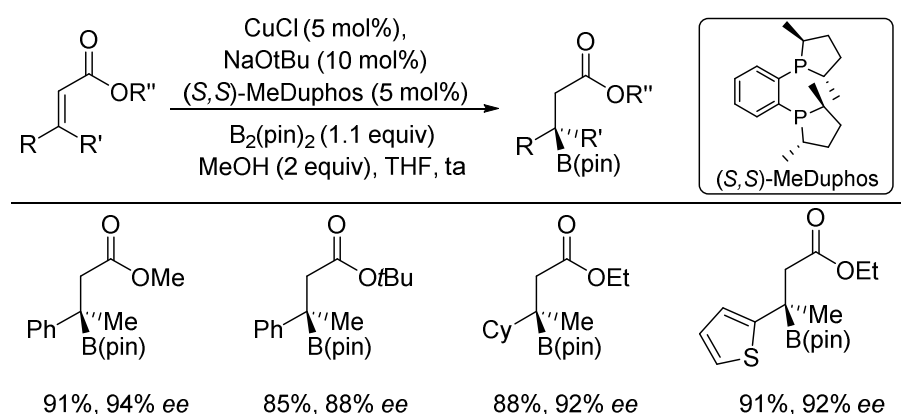


Esquema 2.25

La borilación de este tipo de derivados también fue descrita de manera simultánea por el grupo de Yun.¹¹³ La principal diferencia con respecto al método anterior es el cambio de un ligando de tipo carbeno por un ligando difosfina [(*S,S*)-MeDuphos], permitiendo obtener excelentes niveles de reactividad y enantiocontrol a temperatura ambiente, lo que supone una ventaja de tipo práctico (Esquema 2.26).

¹¹³ X. Feng, J. Yun; *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13609.

Capítulo 2



Esquema 2.26

Con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, han aparecido ejemplos en la bibliografía de borilación conjugada asimétrica catalizada por Cu en agua como disolvente.¹¹⁴

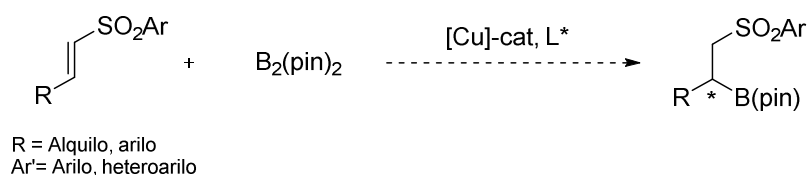
2.2- OBJETIVOS

Los precedentes descritos en el apartado anterior ponen de manifiesto la intensa actividad investigadora llevada a cabo en fechas recientes en el novedoso campo de la borilación conjugada enantioselectiva de alquenos activados catalizada por sales de cobre(I), demostrándose su carácter general e interés sintético. Sin embargo, y a pesar de estos importantes avances, existen todavía muchos retos por solucionar. La principal limitación de esta metodología se refiere a la versatilidad estructural del sustrato. Resulta sorprendente que el estudio en el sustrato se haya restringido principalmente a enonas y ésteres α,β -insaturados y en menor medida a nitrilos, amidas o iminas α,β -insaturadas.

Con esta limitación tan evidente, nos marcamos como objetivo principal ampliar el alcance estructural de esta reacción, dirigiendo nuestra atención a las sulfonas α,β -insaturadas. Las vinyl sulfonas se cuentan entre las olefinas pobres en electrones más

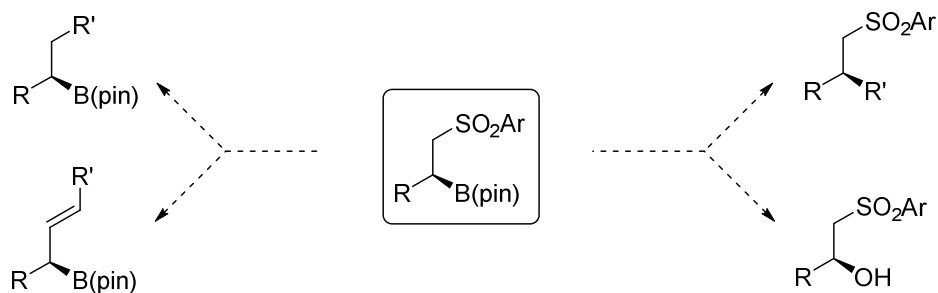
¹¹⁴ a) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12763. Véase también: b) S. B. Thorpe, J. A. Calderone, W. L. Santos; *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1918.

útiles en síntesis orgánica debido al elevado carácter aceptor del grupo sulfonilo y su gran versatilidad química. A pesar de ello, la reacción de borilación conjugada asimétrica (e incluso en su versión racémica) de vinil sulfonas continuaba siendo un proceso por descubrir. Éste es precisamente el objetivo del presente capítulo de esta Tesis Doctoral (Esquema 2.27). Para llevar a buen puerto este objetivo, teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo sobre utilización de vinil sulfonas en reacciones catalizadas por metales de transición, se pondrá especial atención en el uso de sulfonas potencialmente coordinantes (por ejemplo, 2-piridil vinil sulfonas)



Esquema 2.27

En caso de tener éxito en el proceso de borilación conjugada asimétrica, nos proponemos explorar las posibilidades sintéticas de los productos resultantes. Por una parte, exploraríamos la transformación estereoselectiva del enlace C–B en nuevos enlaces C–O, C–N o C–C. Igualmente, el grupo sulfona debería de ser de gran utilidad en la construcción de enlaces C–C o C=C mediante alquilación/desulfonilación o olefinación de Julia-Kocienski (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

2.3- BORILACIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE VINIL SULFONAS CATALIZADA POR COBRE(I)

2.3.1- Síntesis de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo (2a-b, 3a-b)

En primer lugar, se eligieron como sustratos modelo las cuatro vinil sulfonas mostradas en la Figura 2.5 (**2a-b**, **3a-b**). Los sustratos **2** y **3**, portadores de un grupo fenilo y un grupo 2-piridilo unido al átomo de azufre, respectivamente, permitirían el estudiar la influencia de la sustitución en el grupo sulfonilo. Para evaluar el efecto de la naturaleza alifática o aromática del sustituyente en la posición reactiva β , se consideró un grupo metilo como modelo de sustituyente alifático (“sustratos a”) y un grupo fenilo como modelo de sustituyente aromático (“sustratos b”).



Figura 2.5

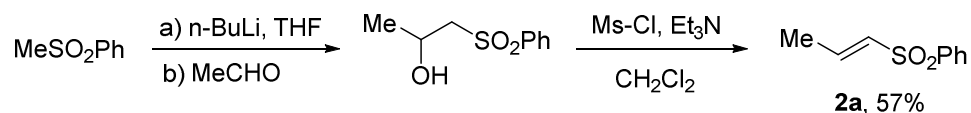
Las vinil sulfonas **2a-b** y **3a-b** se prepararon fácilmente siguiendo procedimientos previamente descritos en la bibliografía.¹¹⁵ Se usaron dos estrategias sintéticas diferentes. La elección del método se basó en un criterio eminentemente empírico tras utilizar los dos métodos indistintamente, escogiendo aquel que proporcionaba los mayores niveles de reactividad y diastereoselectividad *trans*.

a) Síntesis de la vinilsulfona **2a** (Método A)

La vinil sulfona **2a** se sintetizó mediante una secuencia de dos pasos consistente en la reacción del carbanión de litio α -sulfonilado de la fenil metil sulfona con acetaldehído y

¹¹⁵ a) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. b) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511. c) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. d) P. Mauleón, I. Alonso, M. R. Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924.

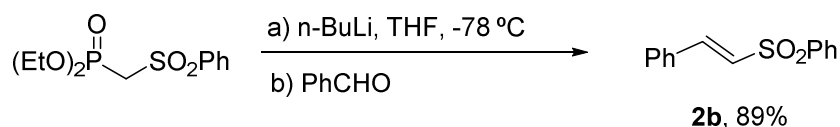
posterior deshidratación formal de la β -hidroxisulfona resultante por tratamiento con cloruro de mesilo y trietilamina (mediante eliminación E_{1CB} del mesilato intermedio). El proceso es completamente estereoselectivo, conduciendo exclusivamente a la vinilsulfona de configuración *E* (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

b) Síntesis de la fenilsulfona 2b (Método B)

Para la síntesis del sustrato β -arilsustituido **2b** resultó óptimo el método B, consistente en una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons entre el (fenilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (preparado por condensación directa de la fenil metil sulfona con clorofosfato de dietilo)^{115a,b} y benzaldehído (Esquema 2.30). La reacción de olefinación transcurre limpiamente y con total estereoselectividad *trans*, aislándose **2b** con un 89% de rendimiento.



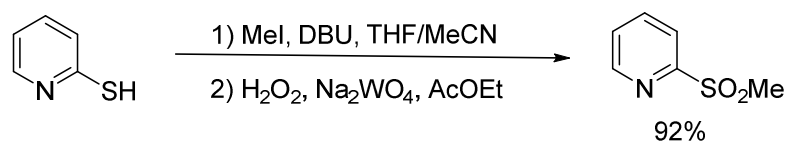
Esquema 2.30

c) Síntesis de las 2-piridilsulfonas 3a y 3b (Método B)

Como primera aproximación, se ensayó la adición directa de la metil 2-piridil sulfona al acetaldehído para la síntesis del derivado **3a**, de acuerdo con el método A. La metil-2-piridil sulfona se preparó mediante una reacción de metilación de la 2-mercaptopiridina comercial, seguida de oxidación del grupo tioéter a sulfona,¹¹⁶ aislándose con un rendimiento global del 92% (Esquema 2.31).

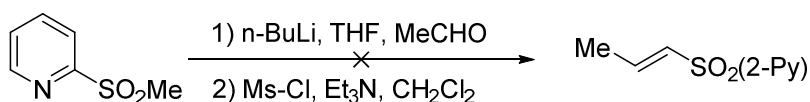
¹¹⁶ N. Furukawa, S. Ogawa, T. Kawai, S. Oae, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1839.

Capítulo 2



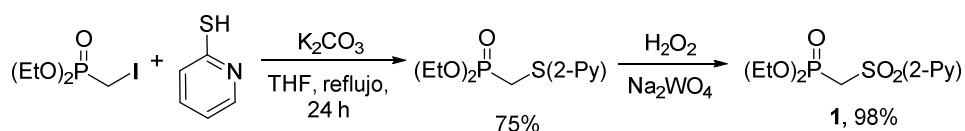
Esquema 2.31

Sin embargo, tras desprotonación de la sulfona con *n*BuLi (THF, -78 °C) y posterior adición de acetaldehído se obtuvieron mezclas complejas de reacción, probablemente debido a la menor reactividad de este carbanión, predominando en este caso reacciones competitivas de autocondensación del aldehído (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

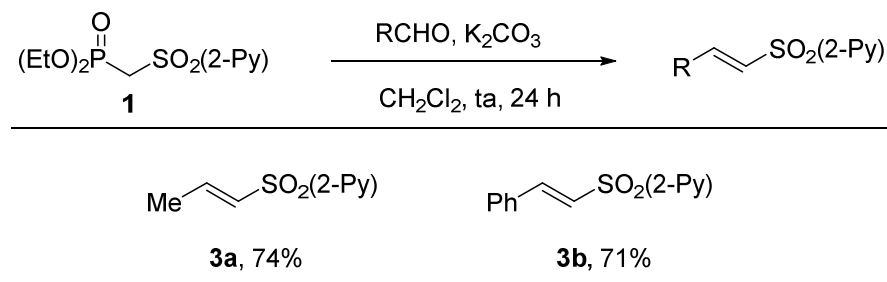
Este resultado negativo hizo plantearnos la síntesis de **3a** y **3b** por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (método B). La preparación del fosfonato requerido **1** había sido puesto a punto con anterioridad por nuestro grupo de investigación^{115c,d} mediante una reacción en 2 etapas: reacción S_N2 del yodometilfosfonato de dietilo comercial con la 2-mercaptopiridina y posterior oxidación del átomo de azufre, transcurriendo ambos procesos de forma limpia y con buenos rendimientos (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

La reacción de olefinación del fosfonato **1** con acetaldehído y benzaldehído se llevó a cabo empleando K₂CO₃ como base y CH₂Cl₂ como disolvente a temperatura ambiente

durante 24 h.^{115c,d} En estas condiciones, las sulfonas insaturadas **3a** y **3b** se obtuvieron con buenos rendimientos (74% y 71% respectivamente) y completa estereoselectividad *trans* (*E/Z* > 98/2, determinada por ¹H RMN en la mezcla de reacción).



Esquema 2.34

2.3.2- Optimización de las condiciones de reacción

-Optimización de la reacción de borilación conjugada en versión racémica

A pesar de los antecedentes de borilación conjugada existentes en la literatura, esta reacción nunca antes había sido descrita usando sustratos del tipo vinil sulfona como alquenos activados. Por ese motivo, comenzamos explorando la reactividad de este tipo de derivados en unas condiciones no enantioselectivas empleando (±)-BINAP como ligando. En primer lugar estudiamos la reacción de la sulfona **2b** con B₂(pin)₂ (1.1 equiv) en condiciones estándar de reacción, usando cantidades catalíticas de CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol), (±)-BINAP (12 mol%) y 2 equiv. de MeOH en THF a temperatura ambiente (Tabla 2.1). A pesar de observar por ¹H RMN el producto de reacción en algunos de estos ensayos, el aislamiento de la β-boril sulfona resultante mediante técnicas cromatográficas o destilación no fue posible debido a su baja estabilidad. Por este motivo, decidimos en todos los casos transformar cuantitativamente el producto de β-borilación en la correspondiente β-hidroxisulfona por oxidación con perborato de sodio.¹¹⁷ Para ello, transcurridas 72 h de reacción a temperatura ambiente se añadió a la

¹¹⁷ La utilización de perborato sódico en lugar de peróxido de hidrógeno en la oxidación de derivados organoborados permite el empleo de condiciones de reacción más suaves con unos

Capítulo 2

mezcla de reacción NaBO_3 (3 equiv), manteniéndose la agitación a temperatura ambiente durante 1-2 h. En estas condiciones se obtuvo el producto de β -borilación/oxidación deseado **4b** con una conversión baja (57%, entrada 1). Este resultado refleja la menor reactividad de las vinil sulfonas en el proceso de borilación conjugada en comparación con otros sistemas aceptores como ésteres o cetonas α,β -insaturadas. Como cabía esperar, la reacción de **1b** con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ en idénticas condiciones pero en ausencia de MeOH produjo una conversión notablemente inferior (28%, entrada 2). El ligando difosfina también parece jugar un papel importante, ya que la reacción en ausencia de MeOH y de (\pm)-BINAP condujo solamente a trazas del producto deseado (entrada 3).

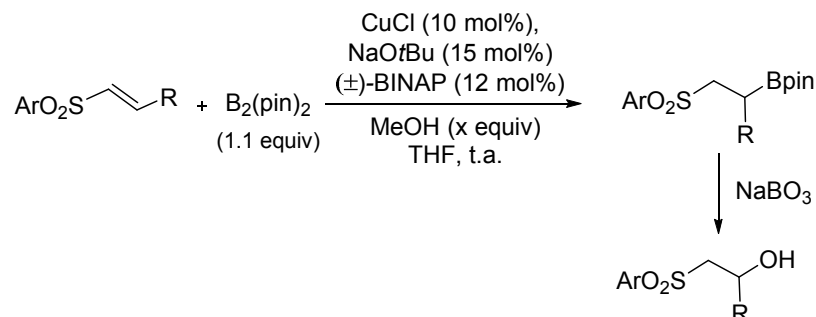
En este punto, decidimos llevar a cabo una modificación del modo de adición de los reactivos:

a) El procedimiento llevado a cabo inicialmente consistió en la agitación de la sal de cobre, la base y el ligando en THF a temperatura ambiente por un periodo de tiempo de 30 min, preformando así la especie catalítica. Posteriormente, se adicionó $\text{B}_2(\text{pin})_2$, agitando de nuevo la mezcla durante 10 min, y finalmente se añadió el sustrato seguido de MeOH gota a gota (*modo de adición 1*).

b) El nuevo procedimiento consistió en la mezcla de la sal de cobre, la base, el ligando, el sustrato y $\text{B}_2(\text{pin})_2$ en THF a temperatura ambiente. Sobre esta disolución bajo agitación se adicionó posteriormente MeOH gota a gota (*modo de adición 2*).

rendimientos generalmente más favorables. G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5930.

Tabla 2.1 Estudios preliminares de optimización



Entrada	Sustrato	MeOH (X equiv)	Modo de adición	T (h)	Producto	Conv ^a (%)
1	2b (Ar=R=Ph)	2	1	72	4b	57
2	2b (Ar=R=Ph)	0	1	72	4b	28
3 ^b	2b (Ar=R=Ph)	0	1	72	4b	trazas
4	2b (Ar=R=Ph)	2	2	2	4b	82
5	2a (Ar=Ph, R=Me)	2	1	0.75	4a	52
6	2a (Ar=Ph, R=Me)	2	2	0.75	4a	100 (85)
7	3b (Ar=2-py, R=Ph)	2	2	2	5b	33
8	3a (Ar=2-py, R=Me)	2	2	0.75	5a	100 (87)

^a Valores de conversión obtenidos mediante análisis ¹H RMN del crudo de reacción; valores de rendimiento tras oxidación y purificación por cromatografía en columna entre paréntesis. ^b Reacción en ausencia de (±)-BINAP.

Para nuestra satisfacción, se observó un incremento notable de la reactividad, obteniéndose el producto de β-borilación/oxidación con un 82% de conversión tras sólo 2 horas de reacción (entrada 4). Este drástico incremento de la reactividad al emplear el *modo de adición* 2 se observó igualmente en el caso de la vinil sulfona β-metilsustituída **2a** (entradas 5 y 6). Comparando las sulfonas **2a** y **2b**, la portadora de un sustituyente

Capítulo 2

alifático **2a** demostró ser sustancialmente más reactiva (conversión completa en 45 min) que la β -fenilsustituida **2b** (89% conversión tras 2 h).

A continuación decidimos comprobar la influencia de la sustitución en el grupo sulfonilo. Para ello, las 2-piridil sulfonas **3a** y **3b** se sometieron a las condiciones de reacción optimizadas (*modo de adición 2*). Como muestran los resultados recogidos en las entradas 7 y 8, ambos sustratos participaron en la reacción mostrando una reactividad comparable a las correspondientes fenil sulfonas. En este caso la menor reactividad asociada a la presencia de un sustituyente aromático en β fue incluso más pronunciada en el caso de la sulfona **3b** (R=Ph, 33% conversión tras 2 h, entrada 7). En claro contraste, la 2-piridil sulfona β -metilsustituida **3a** condujo al correspondiente producto de β -borilación/oxidación **5a** con conversión completa tras 45 min, aislándose con un 87% de rendimiento tras purificación cromatográfica. Estos resultados sugieren que en esta transformación la potencial capacidad metal-coordinante de la unidad 2-piridilsulfonilo no produce un impacto especialmente relevante.

-Reacción de borilación conjugada enantioselectiva con el sustrato modelo 2a

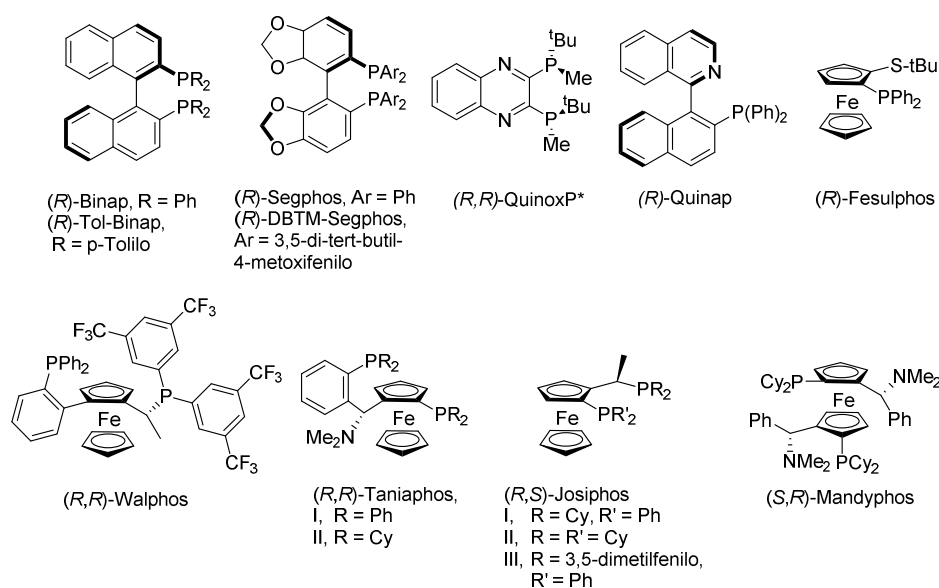
Con las condiciones de reacción en versión racémica optimizadas, nos embarcamos en el desarrollo de una variante enantioselectiva de la borilación conjugada de vinil sulfonas. Para ello se estudió la reacción de **2a** con $B_2(\text{pin})_2$ en presencia de una amplia variedad de ligandos quirales de diferente naturaleza estructural (Tabla 2.2). En concreto, se probaron ligandos de estructura biarífica y quiralidad axial con coordinación P,P (entradas 1-4) o P,N (entrada 5), una difosfina con simetría C_2 y átomos de fósforo estereogénicos (entrada 6) y ligandos fosfina de estructura ferrocénica con diferente modo de coordinación (entradas 8-14). La estructura o modo de coordinación del ligando tuvo un efecto casi nulo en la reactividad del sistema, obteniéndose conversiones en torno al 80-100% en la mayoría de los casos (entradas 1-14). Sin embargo, en lo que respecta a la enantioselectividad del proceso, se observaron cambios drásticos de inducción asimétrica en función de la naturaleza del ligando. De entre todos ellos, solo los ligandos (*R,S*)-Josiphos-I y (*R,R*)-Taniaphos-I proporcionaron simultáneamente una

Tabla 2.2 Efecto del ligando en la reacción de borilación enantioselectiva

$ \begin{array}{c} \text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Me} + \text{B}_2(\text{pin})_2 \xrightarrow[\text{2) NaBO}_3, \text{THF:H}_2\text{O (1:1)}]{\text{1) CuCl (10 mol\%),} \\ \text{NaOtBu (15 mol\%), L}^* \text{ (12 mol\%) MeOH (2 equiv), THF, ta. 2 h}} \text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{OH} \\ \text{2a} \qquad \qquad \qquad (1.1 \text{ equiv}) \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{4a} \end{array} $				
Entrada	Ligando	Conv (%) ^a	Rdto (%)	ee (%) ^b
1	(<i>R</i>)-Binap	100	85	60
2	(<i>R</i>)-Tol-Binap	90	-	53
3	(<i>R</i>)-Segphos	100	80	60
4	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	100	82	86
5	(<i>S</i>)-Quinap	89	-	40
6	(<i>R,R</i>)-Quinoxp	100	-	33
7	(<i>R</i>)-Fesulphos	92	-	5
8	(<i>R, S</i>)-Josiphos I	100	90	91
9	(<i>R, S</i>)-Josiphos II	33	-	15
10	(<i>R, S</i>)-Josiphos III	81	-	47
11	(<i>R, R</i>)-Taniaphos I	100	72	94
12	(<i>R, R</i>)-Taniaphos II	67	-	9
13	(<i>R, R</i>)-Walphos	76	-	40
14	(<i>S, R</i>)-Mandyphos	100	-	1

^a Valores de conversión obtenidos mediante RMN del crudo de reacción de la borilación. ^b Valores de exceso enantiomérico evaluados mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak IA (iPr/Hex 20/80)

Capítulo 2



conversión completa con unos valores de enantioselectividad superiores al 90% *ee* (Josiphos-I, 91%, entrada 8; Taniaphos-I, 94% *ee*, entrada 11).¹¹⁸ Es interesante destacar que no sólo la estructura del ligando o el modo de coordinación tuvo un gran impacto en la inducción asimétrica, sino también las características electrónicas de los grupos directamente unidos a las fosfinas, como lo demuestran los pobres resultados obtenidos con los ligandos estructuralmente análogos Josiphos-II (15% *ee*, entrada 9), Josiphos-III (47% *ee*, entrada 10) o Taniaphos-II (9% *ee*, entrada 12).

Una vez fijados (R,S)-Josiphos-I y (R,R)-Taniaphos-I como ligandos óptimos, decidimos revisar otros parámetros de la reacción tales como carga catalítica, temperatura y disolvente.

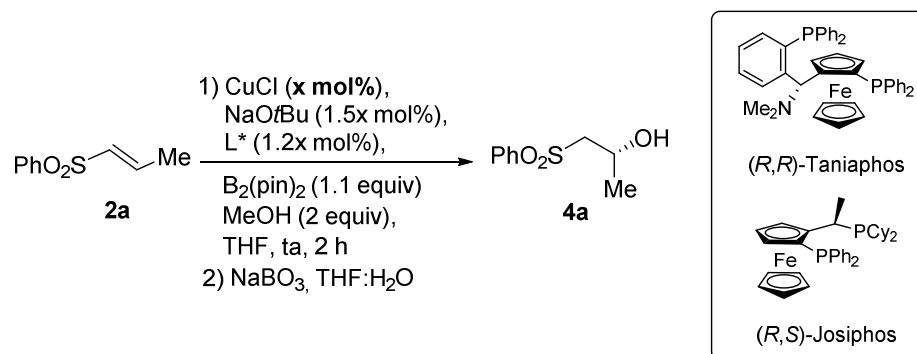
• Carga catalítica

Aunque los excesos enantioméricos no se vieron alterados con una disminución de la carga catalítica del 10 mol% al 5 mol% (reduciendo proporcionalmente la cantidad de

¹¹⁸ Esta familia de ligandos ya había demostrado generar unos altos valores de inducción asimétrica en reacciones de adición conjugada de diversos nucleófilos catalizadas por sales de cobre(I), véase ref 95

base y ligando a 7.5 mol% y 6 mol% respectivamente), sí se pudo apreciar un sensible descenso en el rendimiento químico de la reacción (Tabla 2.3, entradas 3 y 4).

Tabla 2.3: Estudios de optimización de carga catalítica



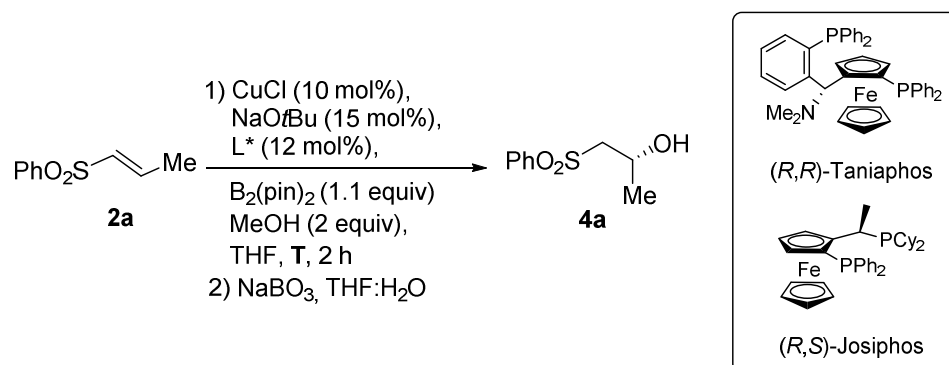
Entrada	L^* (1.2x mol)	CuCl (x mol%)	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Josiphos (12)	10	90	91
2	Taniaphos (12)	10	72	94
3	Josiphos (6)	5	81	91
4	Taniaphos (6)	5	62	94

^a Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. ^b Valores de exceso enantiomérico evaluados mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak IA (iPr/Hex 20/80)

- *Efecto de la temperatura*

El descenso de la temperatura hasta 0 °C provocó una ralentización del proceso, afectando negativamente a los rendimientos y, curiosamente y en contra de lo esperado, una disminución significativa de la enantioselectividad (Tabla 2.4, entradas 3 y 4).

Tabla 2.4: Efecto de la temperatura en la reacción de borilación conjugada asimétrica



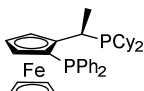
Entrada	L*	T	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Josiphos	ta	90	91
2	Taniaphos	ta	72	94
3	Josiphos	0 °C	82	85
4	Taniaphos	0 °C	61	70

^a Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. ^b Valores de exceso enantiomérico evaluados mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak IA (iPr/Hex 20/80)

- *Efecto del disolvente*

Finalmente se llevó a cabo un breve estudio de disolventes usando Josiphos como ligando quiral (Tabla 2.5). Ningún disolvente examinado mejoró los niveles de reactividad e inducción asimétrica obtenidos en THF (entrada 1). La reacción mantuvo unos valores excelentes de enantiocontrol (en torno al 90% *ee*) en tolueno y diclorometano, aunque la reactividad descendió ligeramente (entradas 2 y 3). En el caso de un disolvente más polar como la *N,N*-dimetilformamida, tanto la enantioselectividad como la reactividad disminuyeron de manera más notoria (entrada 4).

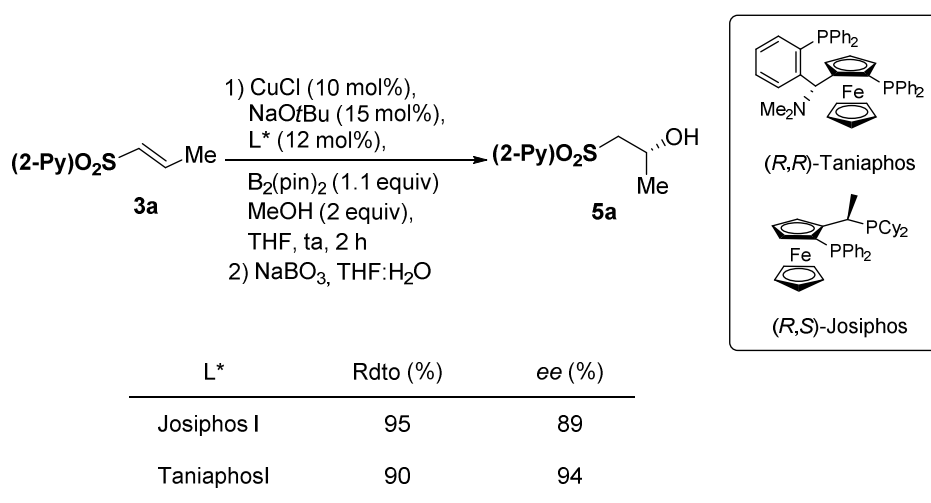
Tabla 2.5: Efecto del disolvente en la reacción de borilación conjugada asimétrica

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> $\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Me}$ 2a </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\begin{smallmatrix} \text{B}_2(\text{pin})_2 \text{ (1.1 equiv)} \\ \text{MeOH (2 equiv)} \\ \text{disolvente, ta, 2 h} \\ \text{2) NaBO}_3, \text{ THF:H}_2\text{O} \end{smallmatrix}]{\begin{smallmatrix} \text{1) CuCl (10 mol\%)} \\ \text{NaOtBu (15 mol\%)} \\ \text{Josiphos (12 mol\%)} \end{smallmatrix}}$ </div> <div style="text-align: center;"> $\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{OH}$ 4a </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">  (R,S)-Josiphos </div> </div>			
Entrada	Disolvente	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	THF	90	91
2	Tolueno	84	90
3	CH ₂ Cl ₂	79	89
4	DMF	76	72

^a Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. ^b Valores de exceso enantiomérico evaluados mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak IA (iPr/Hex 20/80)

-Borilación conjugada enantioselectiva de la 2-piridil sulfona 3a

Una vez optimizada la variante enantioselectiva de la borilación conjugada con el sustrato **2a**, decidimos aplicar estas condiciones al resto de sustratos. En primer lugar se hizo reaccionar la 2-piridil sulfona **3a** con B₂(pin)₂ en las condiciones de reacción óptimas y en presencia de los ligandos que habían mostrado los mejores resultados en el estudio anterior, Josiphos-I y Taniaphos-I (Esquema 2.35). Se encontró que la naturaleza heteroaromática del grupo sulfonilo no produjo ningún efecto en la enantioselectividad del proceso. En ambos casos se obtuvo el producto de borilación **5a** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos elevados, siendo de nuevo ligeramente superior la inducción asimétrica en presencia del ligando Taniaphos-I (94% *ee*).



Esquema 2.35

-Borilación conjugada enantioselectiva de las vinil sulfonas β-fenilsustituidas 2b y 3b

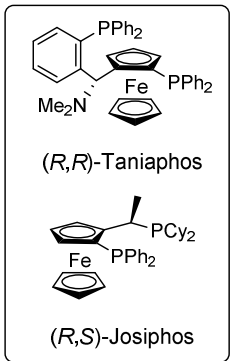
Resultaba también muy interesante estudiar el comportamiento de los ligandos quirales Josiphos-I y Taniaphos-I en la reactividad y enantioselectividad de la β-borilación de las vinil sulfonas menos reactivas **2b** y **3b** (Tabla 2.6). En este caso, se observó un comportamiento muy diferente en función del ligando empleado. La reacción con el sustrato **2b** en presencia del ligando Josiphos-I no llegó a completarse (70% conversión, entrada 1), confirmando así la influencia negativa de un sustituyente aromático en posición β, si bien se obtuvieron unos niveles de inducción asimétrica elevados, aislándose el producto de β-borilación/oxidación con 50% de rendimiento y 91% *ee*. En claro contraste, el sistema catalítico Cu^I/Taniaphos-I (10 mol%) indujo una reactividad muy pobre, no alcanzándose niveles de conversión prácticos desde el punto de vista sintético (32% conversión tras 6 h, entrada 2).

En el caso de la 2-piridil vinil sulfona β-fenilsustituida **3b**, la reacción de β-borilación empleando Josiphos-I como ligando quiral presentó unos niveles de conversión muy modestos (36% conversión tras 6 h, entrada 3), mientras que el empleo del ligando Taniaphos-I produjo una total inhibición del proceso, no observándose producto de

reacción tras 6 h (entrada 4). Estos datos corroboran la escasa reactividad previamente observada en los estudios de reactividad en versión racémica para el sustrato **3b**.

Tabla 2.6: Reacción de borilación conjugada asimétrica de los sustratos **2b** y **3b**

$$\text{ArO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph} \xrightarrow[\text{2) NaBO}_3, \text{ THF:H}_2\text{O}]{\begin{array}{l} \text{1) CuCl (10 mol\%),} \\ \text{NaOtBu (15 mol\%),} \\ \text{L}^* \text{ (12 mol\%),} \\ \text{B}_2(\text{pin})_2 \text{ (1.1 equiv)} \\ \text{MeOH (2 equiv),} \\ \text{THF, ta, t} \end{array}} \text{ArO}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-\text{OH}$$



(*R,R*)-Taniaphos

(*R,S*)-Josiphos

Entrada	Sustrato	Ligando	t (h)	Producto	Conv (%) ^a	ee (%) ^b
1	2b (Ar=Ph)	Josiphos	2	4b	70 (50) ^c	91
2	2b (Ar=Ph)	Taniaphos	6	4b	32	-
3	3b (Ar=2-Py)	Josiphos	6	5b	36	-
4	3b (Ar=2-Py)	Taniaphos	6	5b	0	-

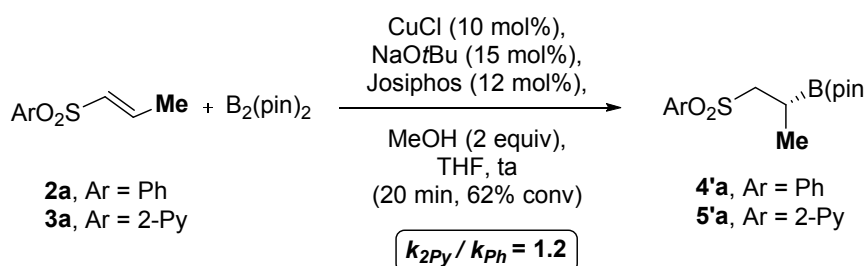
^a Valores de conversión obtenidos mediante análisis ¹H RMN del crudo de reacción. ^b Valor de exceso enantiomérico evaluado mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak AD (iPr/Hex 20/80). ^c Rendimiento tras oxidación y purificación por cromatografía en columna entre paréntesis

2.3.3- Estudio cinéticos competitivos entre fenil sulfonas y 2-piridil sulfonas

Aunque los resultados iniciales parecían reflejar una reactividad comparable entre las fenil sulfonas **2** y las 2-piridil sulfonas **3**, especialmente en el caso de los sistemas β-metilsustituídos **2a** y **3a**, decidimos efectuar un estudio más preciso de la influencia de la naturaleza del grupo sulfonilo en la velocidad de reacción. Para ello, en primer lugar se

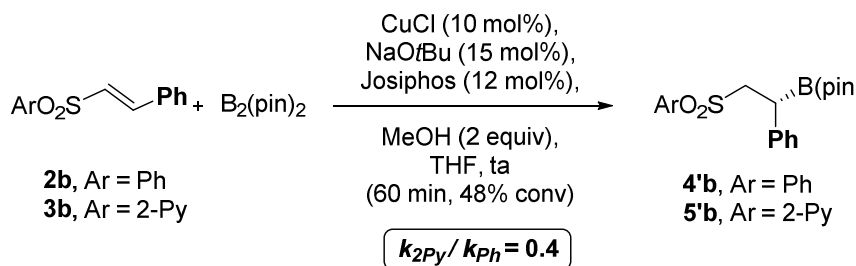
Capítulo 2

sometió una mezcla equimolecular de la sulfona **2a** (Ar=Ph) y **3a** (Ar=2-Py) a la reacción con $B_2(pin)_2$ en las condiciones optimizadas de borilación. Tras 20 min (62% conversión) se detuvo la reacción y se analizó la mezcla cruda por 1H RMN, observándose una mezcla 1:1.2 de los correspondientes productos de borilación **4'a** y **5'a**, siendo el componente mayoritario el portador de un grupo 2-piridilsulfonilo (Esquema 2.36). Este resultado indica que la 2-piridilsulfona **3a** posee una reactividad ligeramente superior a la fenilsulfona análoga **2a**.



Esquema 2.36

Por el contrario, se observó una tendencia inversa al efectuar un experimento cinético competitivo similar con la pareja de sustratos **2b** y **3b** (Esquema 2.37). La reacción de una mezcla equimolecular de la fenil sulfona β-fenilsustituida **2b** y la 2-piridilsulfona análoga **3b** en las condiciones optimizadas durante 60 min (48% conversión) proporcionó como producto mayoritario el boronato **4'b** (**4'b:5'b** = 2.5:1). Este dato, que refleja una relación de velocidad relativa $k_{2Py}/k_{Ph} = 0.4$ que está en concordancia con los estudios iniciales de reactividad descritos en la Tabla 2.1 que apuntaban a una menor reactividad del sustrato **3b** [$SO_2(2-Py)$] en comparación con **2b** (SO_2Ph).



Esquema 2.37

A modo de resumen, esta pormenorizada optimización de los parámetros de reacción ha permitido establecer como condiciones óptimas para la borilación conjugada de vinil sulfonas: la adición lenta de MeOH sobre una mezcla de CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol%), ligando quiral (Josiphos o Taniaphos, 12 mol%), la correspondiente vinil sulfona y B₂(pin)₂ (1.1 equiv) en THF (0.5 M) a temperatura ambiente.

Por otra parte, los estudios de sustitución en el sustrato parecen reflejar que las vinil sulfonas sustituidas en β con restos alifáticos son más reactivas que las correspondientes β-arilsustituidas. Con respecto al grupo sulfonilo, su efecto está ligado a la naturaleza de la sustitución en β, siendo relevante en las vinil sulfonas con sustitución arílica, en cuyo caso el grupo PhSO₂ confiere una reactividad superior al grupo SO₂Py. Esta tendencia se invierte para el caso de vinil sulfonas β-alquilsustituidas, si bien el efecto es muy leve.

Con estos datos, decidimos abordar el estudio del alcance estructural con vinil sulfonas diferentemente sustituidas.

2.3.4- Alcance estructural de la reacción de borilación conjugada

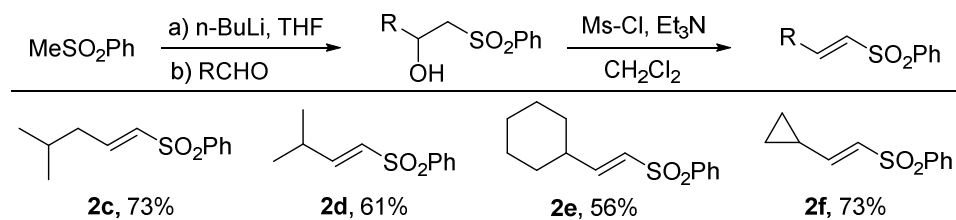
2.3.4.1- Síntesis de las sulfonas α,β-insaturadas de partida

Para estudiar el efecto de la sustitución en posición β se prepararon una amplia variedad de fenil y 2-piridil sulfonas portadoras de grupos de naturaleza alquímica con distintos patrones de sustitución y grado de funcionalización, siguiendo los mismos procedimientos empleados en la síntesis de los sustratos modelo **2a-b** y **3a-b**.

Capítulo 2

- *Fenilsulfonas α,β -insaturadas β -alquilsustituidas*

Las fenil sulfonas **2c-f** se prepararon con buenos rendimientos y completa estereoselectividad *trans* por condensación directa de la fenil metil sulfona con el correspondiente aldehído alifático y posterior deshidratación formal vía mesilación/eliminación (método A, Esquema 2.38).



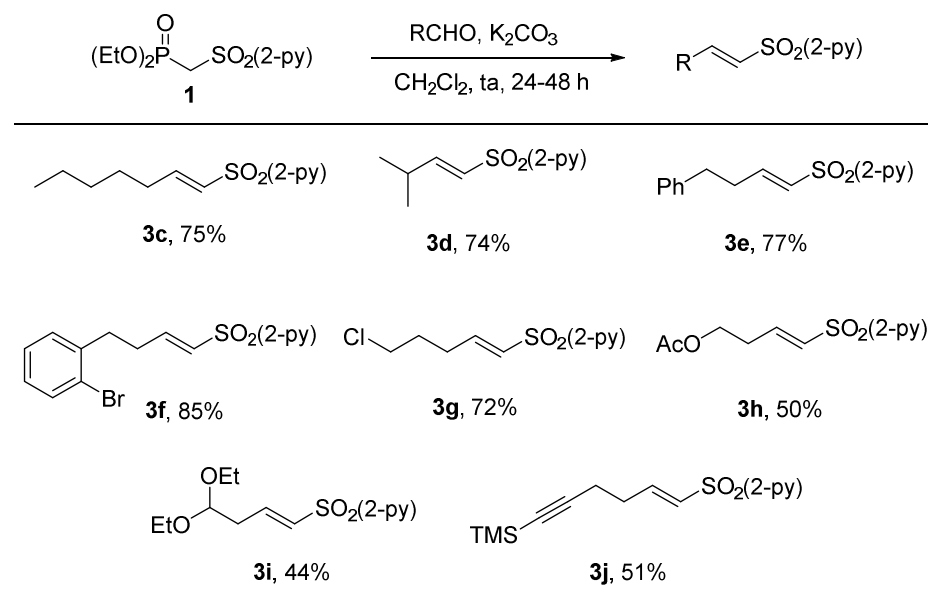
Esquema 2.38

- *2-Piridilsulfonas α,β -insaturadas β -alquilsustituidas*

A pesar de que la presencia de un grupo SO_2Py no se traduce en un incremento notable de reactividad y/o enantioselectividad, la presencia de este grupo en los productos de borilación puede introducir ventajas en etapas posteriores de eliminación/funcionalización. Así ocurre, por ejemplo, en la eliminación básica del grupo sulfonilo mediante reacción de Julia-Kocienski,¹¹⁹ que constituye una excelente herramienta para la formación de un nuevo enlace $\text{C}=\text{C}$.

Por este motivo, decidimos preparar un buen número de 2-piridil vinil sulfonas (**3c-j**), la mayoría de ellas portadoras de grupos funcionales de utilidad sintética que nos permitieran evaluar la tolerancia funcional del método. Todos estos derivados se prepararon con buen rendimiento y completa estereoselectividad *trans* por reacción Horner-Wadsworth-Emmons entre el fosfonato **1** y el correspondiente aldehído (Esquema 2.39).

¹¹⁹ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett*, **1998**, 26.

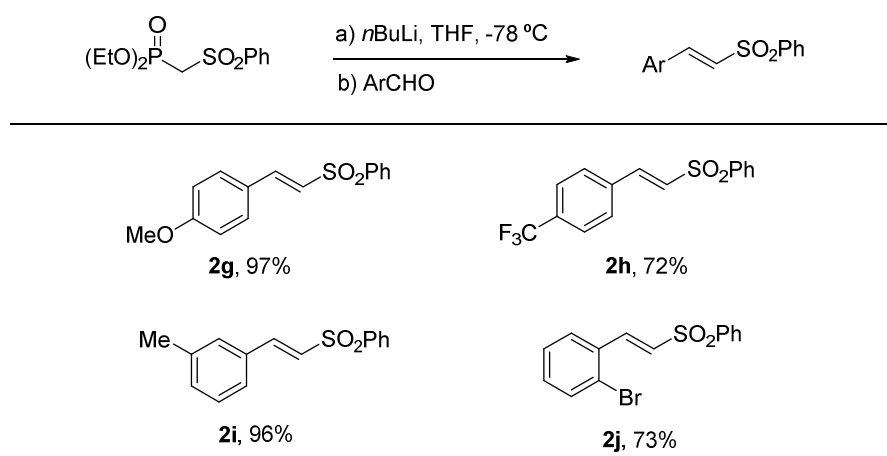


Esquema 2.39

- *Fenilsulfonas α,β -insaturadas β -arilsustituidas*

A pesar de la menor reactividad mostrada por las sulfonas α,β -insaturadas β -arilsustituidas en los estudios de optimización del sistema catalítico, especialmente en el caso de las 2-piridilsulfonas, nos pareció interesante estudiar la influencia de la naturaleza electrónica y estérica del sustituyente arilo en la reactividad. Para ello, se prepararon los derivados **2g-j** utilizando el mismo procedimiento desarrollado para el sustrato **2b**, basado en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el (fenilsulfonil)metilfosfonato de dietilo y el correspondiente aldehído aromático (Esquema 2.40).

Capítulo 2



Esquema 2.40

2.3.4.2- Alcance estructural de la borilación conjugada asimétrica de sulfonas α,β -insaturadas

Las sulfonas anteriormente preparadas se sometieron a la reacción con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ y posterior oxidación en las condiciones de reacción optimizadas con los sustratos modelo. Como ligandos quirales se utilizaron los que mejor reactividad e inducción asimétrica habían mostrado en los estudios anteriores, Josiphos-I y Taniaphos-I.

- *Borilación conjugada de vinyl sulfonas β -alquilsustituidas*

Como se muestra en el Esquema 2.41, la reacción tolera una gran variedad de sustituyentes alquílicos en la posición β , obteniéndose en la gran mayoría de los casos las correspondientes β -hidroxisulfonas de configuración *R* con buenos rendimientos y elevado enantiocontrol (se indican como *J* y *T* los valores de rendimiento y exceso enantiomérico obtenidos para el producto de β -borilación/oxidación empleando Josiphos y Taniaphos, respectivamente).

En lo que se refiere a efectos estéricos en posiciones próximas a la posición reactiva, los sustratos con cadenas alquílicas lineales mostraron una alta reactividad y enantioselectividad (productos **4a**, **5a** y **5c**, 89-94% *ee*) con independencia de la

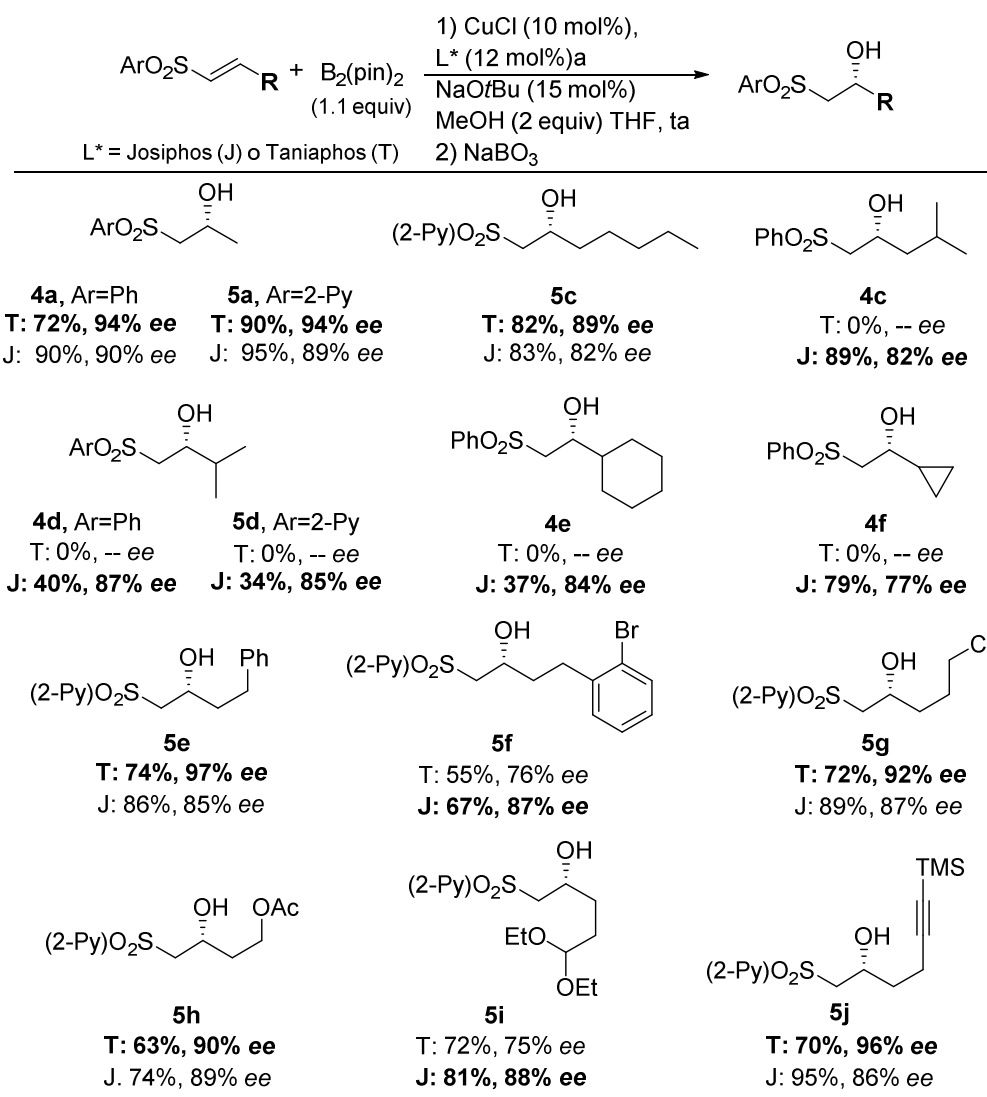
naturaleza del grupo sulfonilo. Cadenas ramificadas en la posición β con respecto a la posición reactiva también mostraron excelente comportamiento (producto **4c**, 89% rdto, 82% *ee*). Sustratos con ramificaciones en la posición α , contigua al centro reactivo (grupos isopropilo o ciclohexilo), tuvieron un impacto negativo en la reactividad del proceso (productos **4d**, **5d** y **4e**, 34-40% rdto), si bien es destacable que los valores de enantioselectividad se mantuvieron en valores elevados (84-87% *ee*).

En línea con los efectos observados, el grupo ciclopropilo, con un impedimento estérico menor, presentó una reactividad superior, aunque en este caso la enantioselectividad del proceso fue ligeramente inferior (producto **4f**, 79%, 77% *ee*). La presencia de cadenas alquílicas ramificadas en posiciones próximas al centro reactivo dio lugar a una total inhibición del proceso cuando se usó Taniaphos como ligando quiral (productos **4c-f**, **5d**, 0%), lo que sugiere que este ligando presenta una fuerte sensibilidad a entornos de gran demanda estérica.

Otros aspecto muy relevante que se desprende del Esquema 2.41 es la tolerancia de la reacción a la presencia de una gran diversidad de grupos funcionales, tales como derivados halogenados aromáticos (producto **5f**, 67%, 87% *ee*) y alifáticos (producto **5g**, 72%, 92% *ee*), grupos éster (producto **5h**, 63%, 90% *ee*), acetal (producto **5i**, 81%, 88% *ee*) o alquinos (producto **5j**, 70%, 96% *ee*).

Estos resultados resaltan la gran versatilidad del método, augurando su potencial aplicación en estructuras de mayor complejidad estructural, a la vez que introduce nuevas posibilidades de funcionalización de los productos de reacción.

Capítulo 2



Esquema 2.41

• *Borilación conjugada de fenil vinil sulfonas β-arilsustituidas*

A pesar de la menor reactividad natural de las sulfonas α,β-insaturadas β-arilsustituidas, se ha demostrado anteriormente que en el sustrato **2b** es posible obtener los correspondientes productos de β-borilación/oxidación con rendimientos aceptables y niveles de inducción asimétrica elevados utilizando el sistema catalítico Cu^I/Josiphos. Este hecho hace interesante la evaluación, bajo las mismas condiciones, del efecto de la naturaleza estérica y electrónica del sustituyente aromático en posición β en la reactividad y enantioselectividad del proceso. Los resultados de este breve estudio se recogen en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7: Borilación conjugada enantioselectiva de sulfonas α,β-insaturadas β-arilsustituidas

$\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar} + \text{B}_2(\text{pin})_2 \xrightarrow[\text{2) NaBO}_3]{\begin{array}{l} \text{1) CuCl (10 mol\%),} \\ \text{Josiphos (12 mol\%)} \\ \text{NaOtBu (15 mol\%)} \\ \text{MeOH (2 equiv) THF, ta} \end{array}} \text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ar}$ <p style="text-align: center;">(1.1 equiv)</p>					
Entrada	Ar	Producto	Conv (%) ^a	Rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1	Ph (2b)	4b	70	50	91
2	4-OMeC ₆ H ₄ (2g)	4g	94	72	89
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄ (2h)	4h	0	-	-
4	3-MeC ₆ H ₄ (2i)	4i	71	62	83
5	2-BrC ₆ H ₄ (2j)	4j	0	-	-

^a Valores de conversión obtenidos mediante análisis ¹H RMN del crudo de reacción. ^b Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. ^c Valor de exceso enantiomérico evaluado mediante HPLC empleando la columna quiral Daicel Chiralpak AD (iPr/Hex 20/80).

Capítulo 2

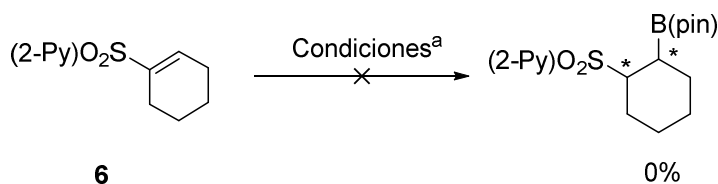
El primer aspecto destacable es que la presencia de sustituyentes aromáticos ricos en electrones produce un incremento en la reactividad sin que se vea afectada negativamente la elevada enantioselectividad, tal como se observa en el caso del derivado *p*-metoxifenil-sustituido (producto **4g**, 72%, 89% *ee*, entrada 2). En cambio, sustituyentes aromáticos pobres en electrones tales como *p*-trifluorometilfenilo parecen anular completamente la reactividad del sustrato (producto **4h** no detectado por ¹H RMN en la mezcla de reacción, entrada 3).

Por otra parte, la reacción toleró la presencia de sustituyentes en posición *meta* del anillo aromático (*m*-CH₃) obteniéndose niveles aceptables de reactividad y enantiocontrol (producto **4i**, 62%, 83% *ee*, entrada 4). Sin embargo, la reacción no tuvo lugar al introducir un sustituyente bromo en la posición *orto* del grupo aromático, lo que refuerza la hipótesis de que un incremento del impedimento estérico en posiciones próximas al centro reactivo provoca la inhibición del proceso (entrada 5).

2.3.4.3- Extensión del alcance estructural a vinil sulfonas α,β -disustituidas

La gran versatilidad estructural de la reacción de borilación conjugada asimétrica de sulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas nos hizo plantearnos la extensión de esta metodología a sustratos α,β -disustituidos, lo que podría conducir a un método catalítico asimétrico de generación de dos centros estereogénicos consecutivos en una sola etapa. Para lograr este objetivo, se pensó como sustrato modelo en la 2-piridilsulfona cíclica **6**, que se encontraba disponible en nuestro grupo.¹²⁰ Desafortunadamente, este sustrato se mostró inerte en las condiciones optimizadas de borilación conjugada, recuperándose el producto de partida inalterado, sin observar siquiera trazas de producto borilado en la mezcla de reacción (Esquema 2.42).

¹²⁰ El producto se preparó siguiendo la metodología descrita en la literatura: M. Shimazaki, M. Hikita, T. Hosoda, A. Ohta, *Heterocycles* **1991**, 32, 937.



^a Condiciones de reacción: CuCl (10 mol%), NaOrBu (15 mol%), Josiphos o Taniaphos (12 mol%), B₂(pin)₂ (1.1 equiv), MeOH (2 equiv), THF, ta

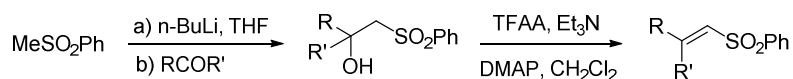
Esquema 2.42

2.3.4.4- Extensión del alcance estructural a sulfonas α,β -insaturadas- β,β -disustituidas

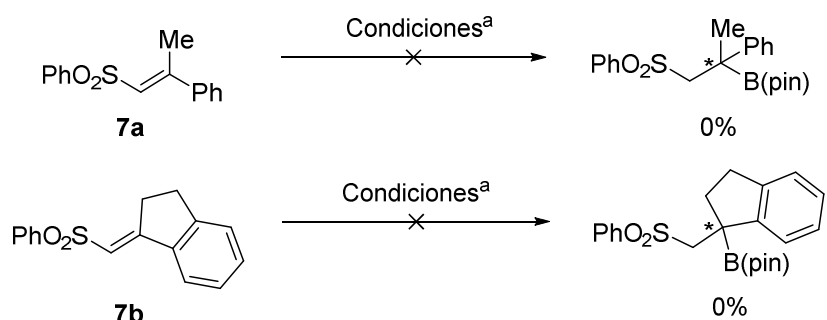
Movidos por el reto que implica la obtención de alquilboronatos terciarios enantioenriquecidos,¹²¹ decidimos extender nuestra metodología de borilación enantioselectiva a vinil sulfonas β,β -disustituidas con diferentes patrones de sustitución. Comenzamos el estudio empleando las sulfonas β -alquil, β -arilsustituidas **7a** y **7b**, de carácter acíclico y cíclico respectivamente y disponibles nuestro grupo,¹²² con la esperanza de que la introducción de un grupo alquílico incrementase la reactividad del sustrato. Sin embargo, estos derivados demostraron tener una reactividad nula bajo las condiciones de reacción optimizadas, tanto en presencia del ligando quiral Josiphos-I como Taniaphos-I (Esquema 2.43).

¹²¹ Para ejemplos recientes de obtención de alquilboronatos terciarios quirales, véase: a) K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5031-5033. b) A. Guzmán-Martínez, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10634. c) H. Ito, K. Kubota, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 890-893. d) A. P. Pulis, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7570.

¹²² Estos compuestos se prepararon fácilmente siguiendo una ligera modificación del método A, consistente en la condensación del anión litiado de la fenil metil sulfona con la correspondiente cetona, seguida de una deshidratación formal empleando DMAP y TFAA para dar el alqueno de configuración *E*: T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.



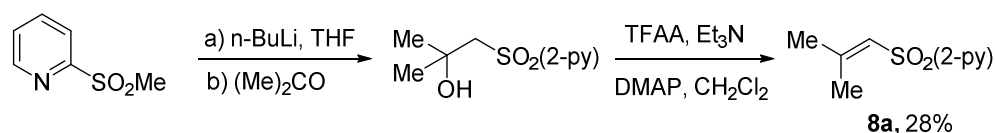
Capítulo 2



^a Condiciones de reacción: CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol%), Josiphos o Taniaphos (12 mol%), B₂(pin)₂ (1.1 equiv), MeOH (2 equiv), THF, ta

Esquema 2.43

Puesto que había quedado patente anteriormente la fuerte influencia negativa que ejerce en la reactividad la presencia de un sustituyente arilo en posición β, pensamos que las vinil sulfonas β,β-diaquilsustituídas podrían mostrar una reactividad suficiente como para participar de manera eficaz en la borilación conjugada. Sin embargo, en este punto nos encontramos con un problema sintético: la dificultad que entraña la síntesis de forma estereocontrolada de este tipo de sustratos cuando los dos sustituyentes alquílicos en β son diferentes. Por esta razón, decidimos llevar a cabo una prueba de reactividad con el sustrato más sencillo, la 2-piridil vinil sulfona β,β-dimetilsustituída **8a** (a pesar de que evidentemente en este caso la reacción no genera un centro estereogénico). Esta alquenil sulfona se preparó con rendimiento moderado siguiendo la metodología descrita previamente en nuestro grupo de investigación (Esquema 2.44).¹²²

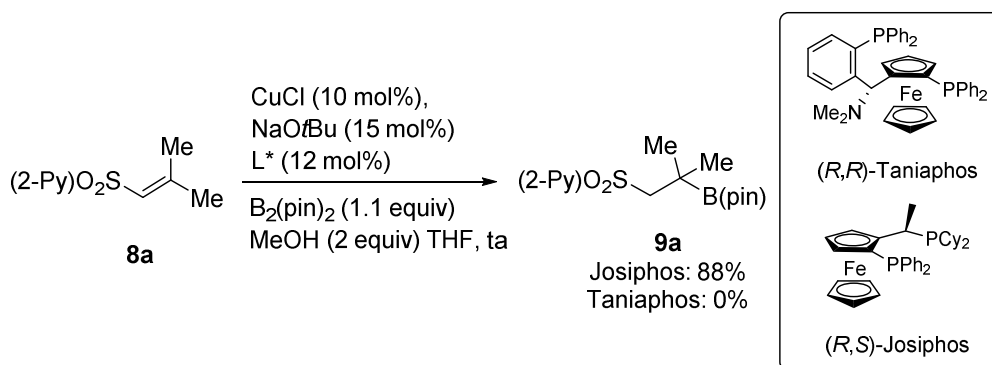


Esquema 2.44

Para nuestra grata sorpresa, cuando el sustrato **8a** se sometió a las condiciones estándar de borilación con el ligando Josiphos, se observó conversión completa hacia el

producto deseado **9a** en tan solo 2 horas, aislándose puro con un 88% de rendimiento (Esquema 2.45). Sin embargo, no se observó producto de borilación en el medio de reacción con el empleo alternativo del ligando Taniaphos, lo que está de acuerdo con la mayor sensibilidad a impedimentos estéricos mostrada por este segundo sistema catalítico.

Es importante destacar que en este caso no fue necesario transformar in situ el boronato en el correspondiente alcohol, ya que los boronatos terciarios presentan una estabilidad química muy superior a los secundarios debido al aumento del impedimento estérico en torno al átomo de boro, lo que los convierte en sustratos estables al aire, siendo generalmente posible su purificación mediante técnicas de cromatografía en columna.

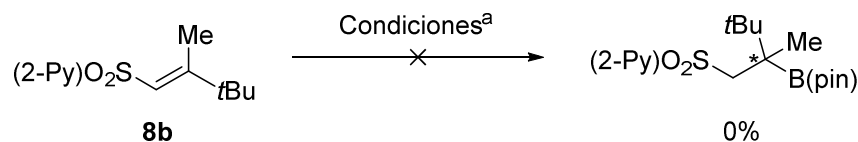


Esquema 2.45

Animados por este resultado, decidimos examinar una vinil sulfona sustituida en β con dos grupos alquilo diferentes, como el sustrato **8b**, portador de un grupo Me y un grupo *t*Bu, a pesar de que podría anticiparse que la presencia de un grupo tan voluminoso como *t*Bu en la posición contigua al sitio reactivo consituye un importante hándicap para la reacción. Sin embargo, ésta fue la única vinil sulfona de este tipo que pudimos preparar de una forma estereoselectiva empleando el método previamente descrito para el sustrato **8a** (precisamente debido a la gran diferencia estérica entre los dos sustituyentes en β). No sorprendentemente, pudimos comprobar que un aumento tan

Capítulo 2

considerable de impedimento estérico en el centro reactivo derivó en una total inhibición del proceso (Esquema 2.46).



^aCondiciones de reacción: CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol%), Josiphos (12 mol%), B₂(pin)₂ (1.1 equiv), MeOH (2 equiv), THF, ta

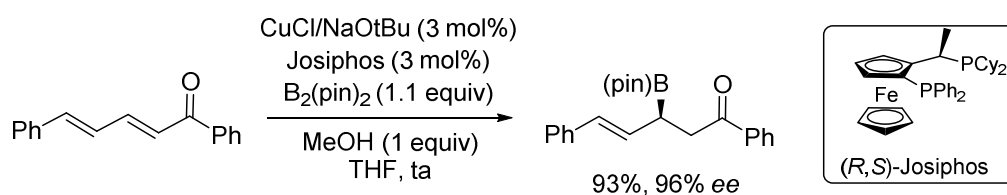
Esquema 2.46

2.3.4.5- Extensión del alcance estructural a dienil sulfonas

La utilización de dienil sulfonas en lugar de alquenil sulfonas en reacciones de adición supone un reto de complejidad superior. Además del control de la reactividad y de la inducción asimétrica, la presencia de dos carbonos electrofílicos en el sistema conjugado implica la necesidad adicional de un control en la regioselectividad de la borilación, ya que en principio se podrían obtener mezclas de adición 1,4 y 1,6.¹²³ De hecho, al inicio del presente proyecto tan sólo existía un único precedente bibliográfico de borilación asimétrica de este tipo de sistemas.¹⁰³ Este trabajo publicado por Yun describe la borilación conjugada asimétrica de una difenilpentadienona con B₂(pin)₂ empleando el sistema catalítico Cu^I/Josiphos, proporcionando un alilboronato enantioenriquecido con una completa regioselectividad 1,4 y un excelente exceso enantiomérico (Esquema 2.47).¹²⁴

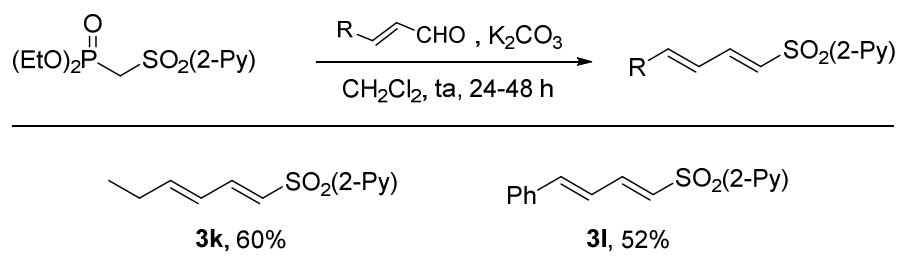
¹²³ Para una revisión reciente sobre reacciones de adición 1,6 en dienos activados, véase: E. M. P. Silva, A. M. S. Silva; *Synthesis*, **2012**, 44, 3109.

¹²⁴ Con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Ibrahem y Córdova publicó la borilación formal asimétrica de alquil 2,4-dienoatos con regioselectividad 1,6 mediante una reacción *one-pot* de borilación conjugada asimétrica de un aldehído α,β-insaturado, seguido de una reacción de Wittig: P. Breistein, A. Córdova, I. Ibrahem, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 12036.



Esquema 2.47

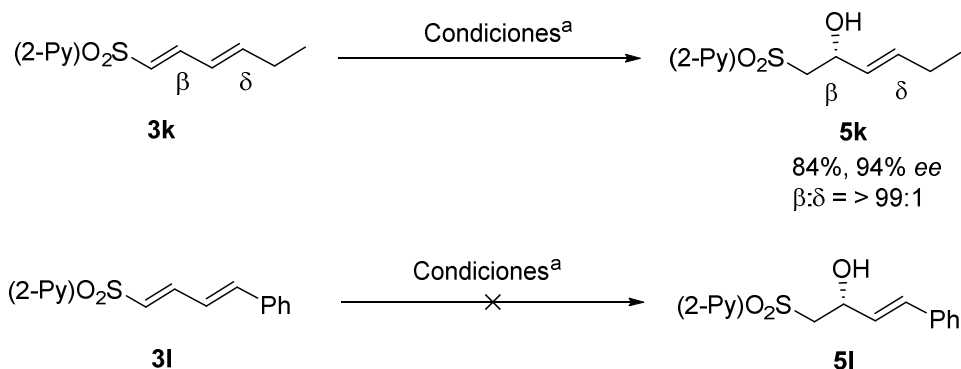
Para comprobar la reactividad, así como la regio- y enantioselectividad de nuestro sistema catalítico en sustratos tipo dienil sulfona, sintetizamos los derivados de 2-piridil sulfona $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ diinsaturados **3k** y **3l**, con sustitución arílica y alquílica en la posición δ , empleando para ello la ruta sintética previamente establecida para la síntesis de 2-piridil sulfonas α,β -insaturadas (método B, Esquema 2.48).



Esquema 2.48

Una vez obtenidas las dienil sulfonas deseadas, las sometimos a las condiciones estándar de borilación. La dienil sulfona alquil-sustituida **3k** proporcionó el correspondiente producto de borilación/oxidación en posición β con buen rendimiento (84%) y excelente enantioselectividad (94% *ee*) tras 2 horas, sin detectarse por ^1H RMN en la mezcla de reacción la formación del producto de adición 1,6 ($\beta:\delta = >99:1$, producto **5k**, Esquema 2.49). Por el contrario, la dienil sulfona con un sustituyente fenilo en posición δ se mostró inerte bajo idénticas condiciones de reacción, proporcionando una nueva evidencia de la merma de reactividad que producen los sustituyentes aromáticos en el sistema conjugado (producto **5l**, Esquema 2.49).

Capítulo 2



^aCondiciones de reacción: 1) CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol%), Josiphos (12 mol%), B₂(pin)₂ (1.1 equiv), MeOH (2 equiv), THF, ta. 2) NaBO₃, THF:H₂O

Esquema 2.49

Es importante destacar el elevado potencial en síntesis asimétrica que presenta el producto **5k**, que combina la versatilidad que ofrece el grupo sulfonilo con la de la unidad de alcohol alílico. Por otra parte, el boronato alílico intermedio también ofrece posibilidades sintéticas muy interesantes. De hecho, este resultado, junto con la escasez de precedentes, invita a explorar con más detalle en un futuro el alcance estructural de la borilación conjugada asimétrica en dienil sulfonas.

2.3.5- Exploración de otras posibilidades reactivas de los productos de borilación

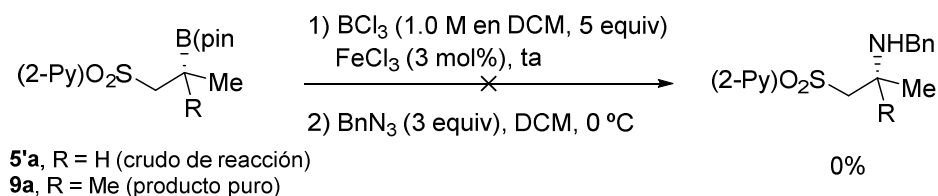
Una vez analizado el alcance estructural de la reacción, decidimos explorar otras potenciales aplicaciones sintéticas de los productos de borilación:

-Estudio de la síntesis de β -amino sulfonas enantioenriquecidas

Además de la oxidación directa de las β -boril sulfonas quirales para la obtención de derivados β -hidroxi sulfonas enantioenriquecidos, otra transformación con potencial interés es la conversión del enlace C–B en un enlace C–N. Esta reacción transcurre de

forma estereoespecífica con retención de la configuración y en nuestro caso conduciría a las correspondientes β -amino sulfonas.¹²⁵

Con este objetivo, sometimos el crudo de borilación del producto **5'a** a las condiciones de reacción estándar de aminación, consistentes en una primera etapa de formación del intermedio organodicloroborano, seguido de la adición de bencilazida para dar lugar a la correspondiente amina secundaria.^{126, 127} Sin embargo, la correspondiente β -aminosulfona no fue detectada, observándose en su lugar descomposición del producto de partida. El mismo resultado negativo se obtuvo al emplear el boronato terciario más estable **9a**, que se utilizó en la reacción tras una previa purificación (Esquema 2.50).



Esquema 2.50

¹²⁵ Los derivados de β -amino sulfonas han demostrado poseer unas interesantes propiedades biológicas como inhibidores de la proteasa del VIH, esenciales en el ciclo vital de este virus; así como agentes alquilantes del ADN en tratamientos contra el cáncer: a) H. Tamamura, Y. Koh, S. Ueda, Y. Sasaki, T. Yamasaki, M. Aoki, K. Maeda, Y. Watai, H. Arikuni, A. Otaka, H. Mitsuya, N. Fujii; *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1764. b) S. Nakatani, K. Hidaka, E. Ami, K. Nakahara, A. Sato, J.-T. Nguyen, Y. Hamada, Y. Hori, N. Ohnishi, A. Nagai, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso; *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2992. c) J.A. McIntyre, J. Castaner; *Drugs Future*, **2004**, *29*, 985.

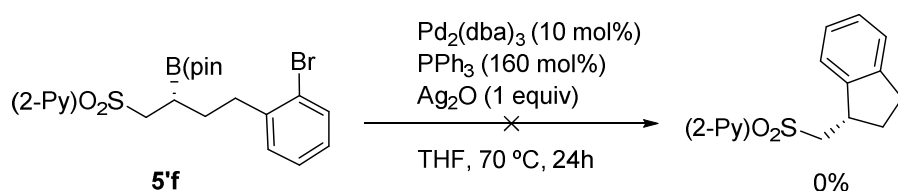
¹²⁶ Para la formación de organodicloroboranos a partir de organoboronatos, véase: H. C. Brown, A. M. Salunkhe, A. B. Argade, *Organometallics* **1992**, *11*, 3094. Para la reacción de este intermedio con una azida orgánica, véase: a) H. C. Brown, A. M. Salunkhe, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1170. b) N. Guennouni, F. Lhermitte, S. Cochard, B. Carboni; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6999.

¹²⁷ El escaso carácter de ácido de Lewis de los reactivos de aminación típicamente empleados, como azidas, hace que sea necesario incrementar la acidez del átomo de boro para asegurar la asociación entre ambas especies y facilitar la reacción. Muy recientemente, el grupo de Morken ha desarrollado una solución a este problema, consistente en el empleo de reactivos nitrogenados más reactivos como las alcoxiaminas litiadas. Este tipo de reactivos permite la conversión directa y estereoespecífica de pinacolboronatos alquílicos en aminas: S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16449.

Capítulo 2

-Estudio de la reacción de Suzuki-Miyaura intramolecular

Otra aplicación sintética con potencial interés es la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura de los productos de borilación con halogenuros de arilo catalizados por metales de transición. El grupo de Crudden demostró en 2009 el primer ejemplo de este tipo de acoplamiento en un organoboronato secundario quiral.⁶⁶ A la vista de este precedente, decidimos hacer uso de esta metodología en su variante intramolecular sobre nuestro producto de borilación **5'f**, que fue específicamente diseñado con este propósito. La reacción era muy interesante desde el punto de vista sintético, ya que conduciría a derivados de indano quirales. Desafortunadamente, cuando se sometió el compuesto **5'f** a las condiciones descritas por el grupo de Crudden no se observó reacción de acoplamiento, recuperándose el producto de partida inalterado (Esquema 2.51).



Esquema 2.51

2.3.6- Asignación configuracional

La configuración absoluta de las fenil β -hidroxi sulfonas se determinó mediante estudios comparativos de los valores de actividad óptica obtenidos experimentalmente ($[\alpha]_D$) con los valores descritos en la literatura para los compuestos que se encontraban previamente descritos (Figura 2.6).¹²⁸

¹²⁸ a) C. Hiraoka, M. Matsuda, Y. Suzuki, S. Fujieda, M. Tomita, K. Fuhshuku, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai, *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, 17, 3358. b) P. Kiełbasińska, M. Rachwalska, M. Mikołajczyk, M. Moelandsb, B. Zwanenburgb, F. Rutjes, *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, 16, 2157. c) G. Zhao, J. Hu, Z. Qian, W. Yin, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 2095.

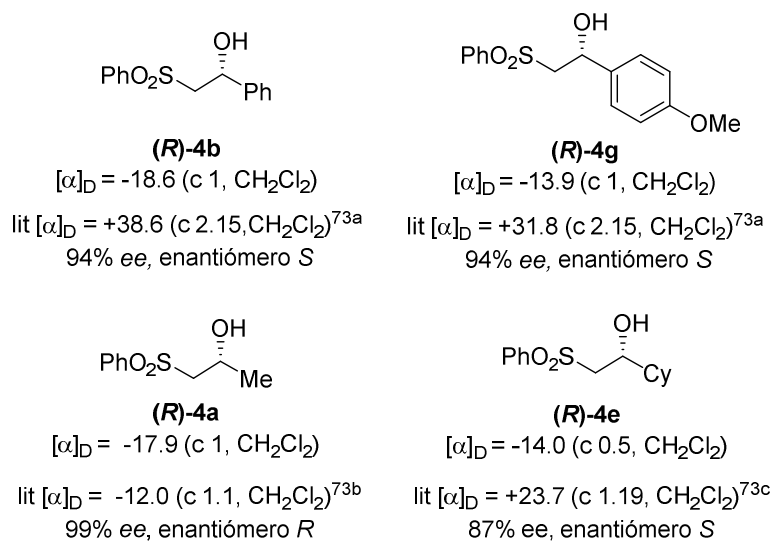


Figura 2.6

A su vez, la configuración absoluta de las β-hidroxi 2-piridil sulfonas pudo confirmarse de manera inequívoca mediante estudios de difracción de rayos X del producto **5e** (97% ee) previa recrystalización del mismo.¹²⁹ Como cabía esperar, al igual que en caso de las fenil sulfonas, la estructura de difracción de rayos X indicó igualmente una configuración absoluta *R* del centro estereogénico (Figura 2.7).

¹²⁹ El producto **5e** se disolvió de nuevo en la mínima cantidad de una mezcla 1:1 de hexano-diclorometano y se recrystalizó por evaporación lenta a 0 °C.

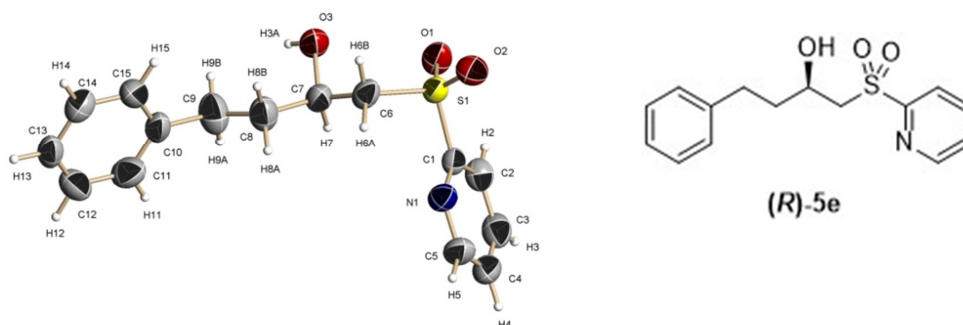


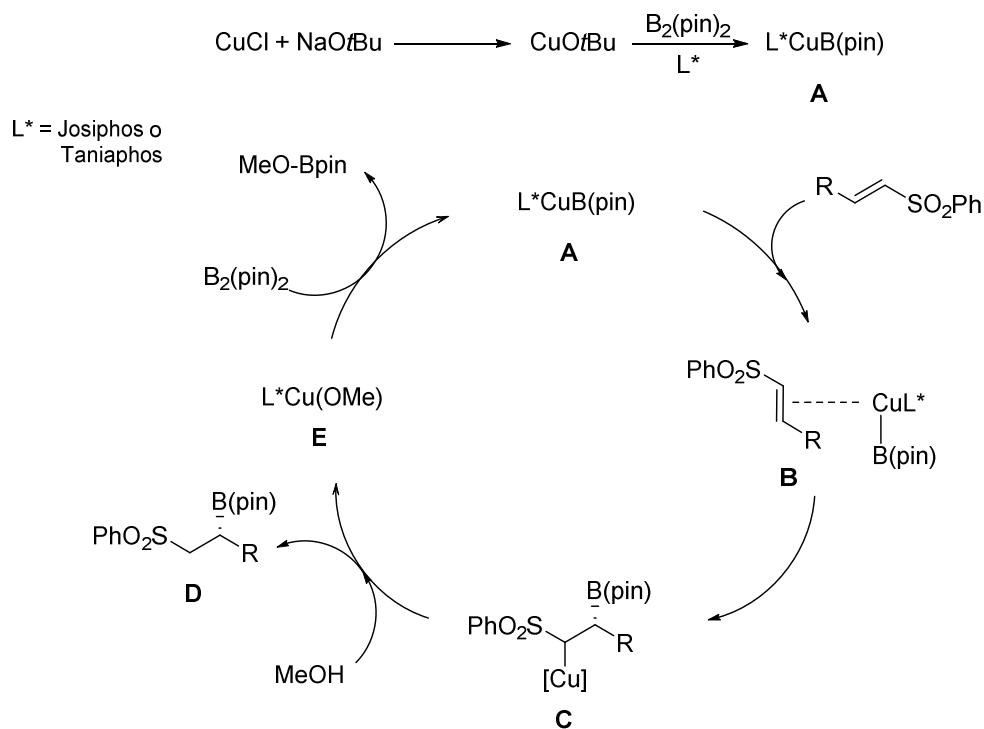
Figura 2.7

2.3.7- Interpretación mecanística

Basándonos en los precedentes existentes en la literatura, en el Esquema 2.52 se presenta una hipótesis mecanística simplificada que justificaría los resultados obtenidos. La especie activa (**A**) se formaría en una etapa previa al ciclo catalítico mediante la reacción de CuOtBu y bispinacolatodiboro $[B_2(pin)_2]$. A su vez, la especie CuOtBu se genera en el medio de reacción por reacción entre CuCl y NaOtBu.

Una vez la especie activa está presente en el medio de reacción, ésta se coordinaría con el doble enlace activado (**B**) experimentando posteriormente una reacción de adición tipo 3,4 para dar lugar a una especie alquil-Cu^I en posición α al grupo sulfonilo (Cu-C _{α}) (sulfona intermedia **C**). La regioselectividad de la inserción vendría determinada por el hecho de que el carbono en posición β (**B**) es el carbono más electrófilo, mientras que el grupo boronato en el complejo L^{*}Cu^I-B(pin) (**A**) se comporta como un grupo nucleófilo. La enantioselectividad de la inserción estaría determinada por el ligando quiral coordinado al centro metálico del complejo. En este punto, el intermedio **C** experimentaría una reacción de metanolisis, liberándose el producto final (**D**) y formándose un complejo metóxido de cobre(I) (**E**), que reaccionaría con otra molécula

de $B_2(\text{pin})_2$ (mediante un proceso de metátesis de enlace σ) regenerándose la especie activa (A) y cerrándose de esta manera el ciclo catalítico.



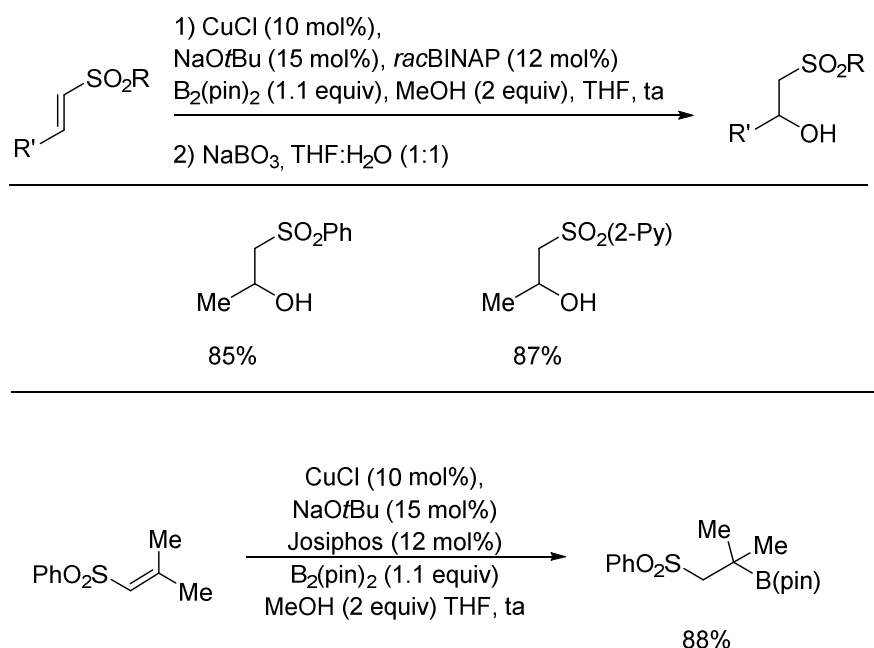
2.4- CONCLUSIONES

La adición conjugada enantioselectiva de nucleófilos de $B_2(\text{pin})_2$ a alquenos activados promovida por cantidades catalíticas de complejos quirales de Cu^{I} se ha erigido en los últimos años como una potente herramienta sintética por su versatilidad en la obtención de alquil boronatos enantioenriquecidos de diferente naturaleza estructural. En el desarrollo de esta tesis doctoral, nuestras contribuciones en este campo son las siguientes:

Capítulo 2

- 1- Se ha desarrollado una nueva metodología de borilación conjugada catalizada por Cu^{I} empleando aril y heteroaril sulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas como alquenos activados, sustratos hasta la fecha inexplorados en este tipo de reacciones. Se ha encontrado que tanto la presencia de metanol (2 equivalentes) como el método de adición de los reactivos tienen un profundo impacto en la velocidad de reacción del proceso. La oxidación directa de los productos de β -borilación en condiciones suaves con perborato sódico permite un fácil acceso a las correspondientes β -hidroxi sulfonas.

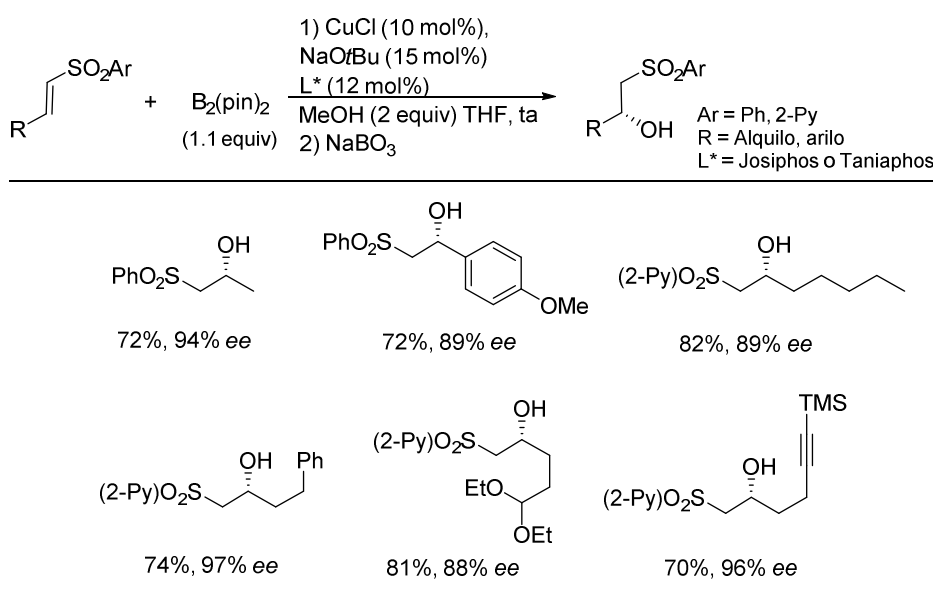
Las vinil sulfonas β -alquilsustituidas presentaron una reactividad superior a aquéllos con sustitución arílica en la posición β , con independencia del sustituyente arílico o heteroarílico en la sulfona (Esquema 2.53). Incluso una sulfona α,β -insaturada β,β -disustituida ha proporcionado el correspondiente producto β -borilado con muy buen rendimiento, lo que refleja la elevada reactividad del presente sistema catalítico.



Esquema 2.53

- 2- El uso de los ligandos quirales Josiphos y Taniaphos ha permitido el desarrollo de una variante enantioselectiva del proceso, proporcionando una amplia variedad de β -hidroxisulfonas con buenos rendimientos y elevado enantiocontrol. El proceso ha demostrado una amplia tolerancia a grupos funcionales como bromoarenos, cloruros, acetales, grupos acilo o alquinos (Esquema 2.54).

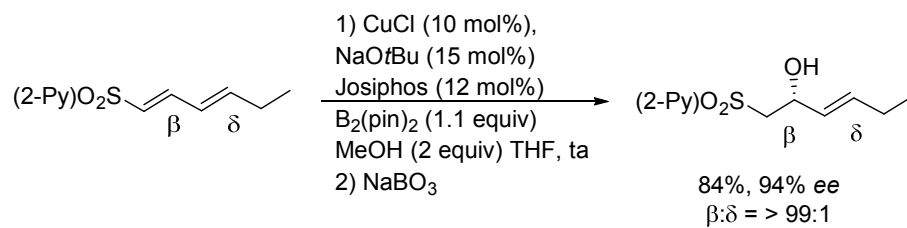
A pesar de la menor reactividad de las sulfonas α,β -insaturadas β -arilsustituidas, ha sido posible obtener los correspondientes productos de β -borilación/oxidación con rendimientos aceptables y niveles de inducción asimétrica muy elevados en el caso de sustratos con sustituyentes aromáticos ricos en electrones, siendo los derivados pobres en electrones escasamente reactivos en estas condiciones. *Este procedimiento constituye el primer procedimiento de borilación conjugada catalítica asimétrica de vinil sulfonas.*



Esquema 2.54

Capítulo 2

- 3- La reacción de borilación conjugada asimétrica ha sido también efectiva en el caso de dienil sulfonas (sulfonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diinsaturadas), que son sustratos que conllevan el reto adicional del control de la regioselectividad. Nuestro sistema catalítico ha proporcionado unos niveles de eficacia excelentes para el caso de sulfonas δ -alquil-sustituidas (Esquema 2.55).



Esquema 2.55

**BORILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS INTERNOS Y
TERMINALES CATALIZADA POR SALES DE COBRE(I)**

3.1- REACCIÓN DE HIDROBORACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN

3.1.1- Importancia de los derivados vinil-boro en síntesis orgánica

Los alquenos se cuentan entre los compuestos orgánicos más versátiles debido a la gran variedad de procedimientos existentes para la transformación selectiva de dobles enlaces C=C en una diversidad muy amplia de grupos funcionales. Sin embargo, la síntesis regio- y estereocontrolada de olefinas multisustituidas, especialmente tri- y tetrasustituidas, constituye un desafío en síntesis orgánica. Esto se debe a que los métodos establecidos para la construcción directa de dobles enlaces C=C, tales como la reacción de Wittig, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons o la metátesis de olefinas presentan limitaciones y frecuentemente conducen a mezclas inseparables de estereoisómeros.¹³⁰

En este sentido, la síntesis regio- y estereocontrolada de reactivos vinil-metal juega un papel clave en la construcción de alquenos multisustituidos. El amplio rango de aplicaciones de estos reactivos se debe a la fácil transferencia nucleófila del sustituyente alquenílico a electrófilos de muy diversa naturaleza, un proceso que tiene lugar generalmente de forma estereoespecífica. De entre los distintos tipos de reactivos vinil-metal, son especialmente destacables los derivados de vinil-boro por su excepcional estabilidad y versatilidad sintética.

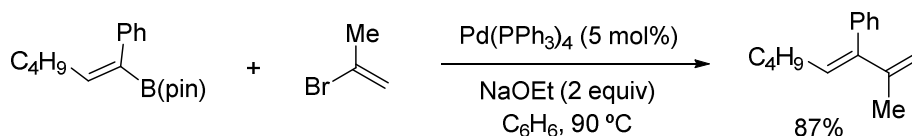
Los vinilboronatos son reactivos clave en la síntesis de olefinas multisustituidas y funcionalizadas debido a que participan en reacciones de acoplamiento cruzado en condiciones suaves y con una excelente tolerancia funcional, especialmente bajo catálisis de Pd, como en el caso de la reacción de Suzuki-Miyaura (Esquema 3.1)¹³¹ o la reacción

¹³⁰ *Stereoselective Alkene Synthesis*, Topics in current chemistry, Vol. 327, J Wang (Editor), Springer, 2012.

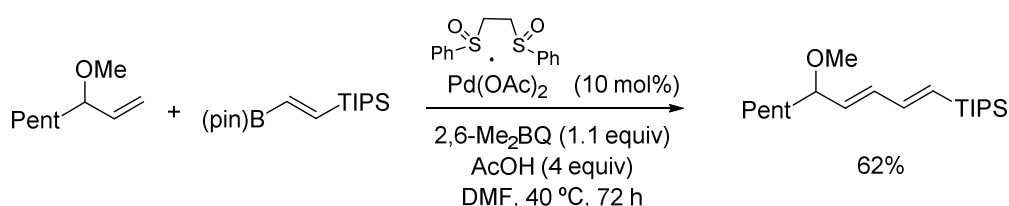
¹³¹ Para revisiones sobre la reacción de Suzuki-Miyaura, véase: a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749. b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213. c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457. d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. e) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633.

Capítulo 3

de Heck oxidativa (también llamada borono-Heck, Esquema 3.2),¹³² ampliamente utilizadas en la síntesis de productos naturales complejos.



Esquema 3.1

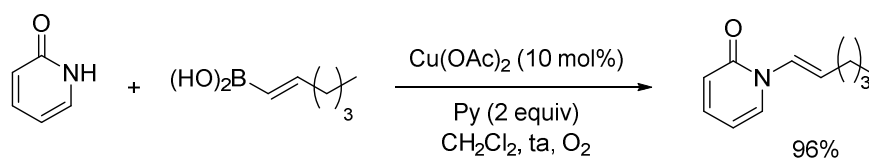


Esquema 3.2

Más recientemente, se han descrito otros procesos de acoplamiento de vinilboronatos como la reacción de Chan-Lam-Evans,¹³³ una adaptación de la reacción de Ullman que consiste en el acoplamiento promovido por Cu de aril o alquénilboronatos con heteronucleófilos como alcoholes o aminas (Esquema 3.3).

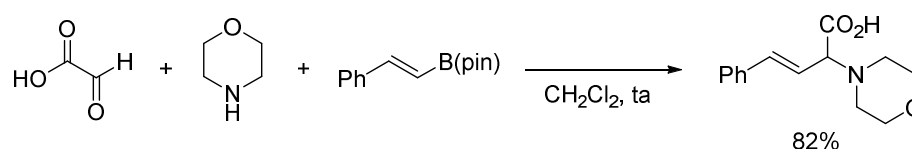
¹³² Para ejemplos recientes de la reacción borono-Heck empleando alquénilboronatos: a) K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16384. b) Y. Su, N. Jiao, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2980. c) C. Zheng, D. Wang, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16496. d) J. H. Delcamp, P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8460. Para una revisión reciente, véase: e) B. Karimi, H. Behzadnia, D. Elhamifar, P. F. Akhavan, F. K. Esfahani, A. Zamani, *Synthesis*, **2010**, 1399.

¹³³ a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933. b) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937. c) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941. Para una revisión reciente sobre la reacción de Chan-Lam-Evans, véase: d) K. S. Rao, T. -S. Wu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7735.



Esquema 3.3

Además, los vinilboronatos participan como nucleófilos muy eficaces en otro tipo de procesos, como la reacción de Petasis (también llamada borono-Mannich, Esquema 3.4),¹³⁴ que conduce, en condiciones muy suaves, a aminas alílicas a través de una reacción multicomponente en el que están involucradas una amina, un aldehído y el correspondiente vinilboronato. Asimismo, muy recientemente se han descrito los primeros ejemplos de sustitución alílica asimétrica catalizada por Cu empleando alquenilboronatos como nucleófilos (Esquema 3.5).¹³⁵

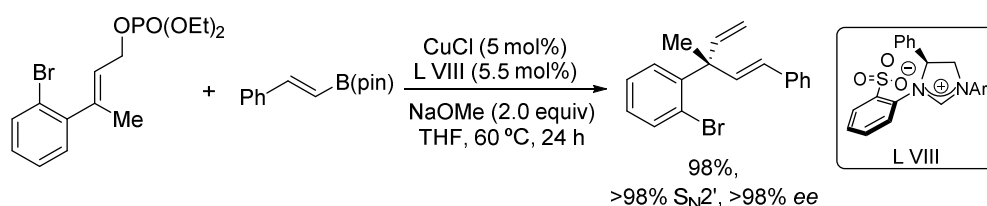


Esquema 3.4

¹³⁴ Para una revisión reciente de la reacción de Petasis, véase: N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6169.

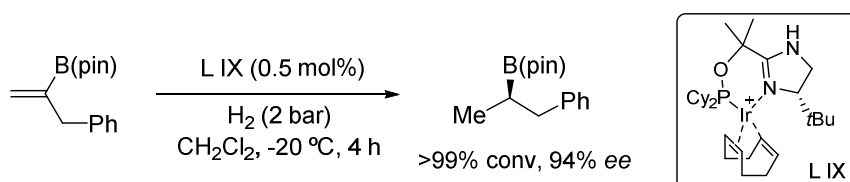
¹³⁵ Para ejemplos recientes del uso de alquenilboronatos como nucleófilos en reacciones de sustitución alílica catalizadas por Cu, véase: a) R. Shintani, K. Takatsu, M. Takeda, T. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656. b) F. Gao, J. L. Carr, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6613.

Capítulo 3



Esquema 3.5

Por último, se ha demostrado recientemente que a través de una reacción de hidrogenación catalítica asimétrica empleando complejos de Iridio quirales, los vinilboronatos también proporcionan acceso a alquilboronatos quirales con elevada pureza enantiomérica (Esquema 3.6).¹³⁶ Como se ha visto en el capítulo anterior, estos compuestos presentan un gran atractivo por su versatilidad en síntesis asimétrica así como por sus propiedades como sustratos bioactivos.



Esquema 3.6

3.1.2- Síntesis de vinilboronatos: Hidroboración de alquinos terminales

La hidroboración de alquinos es uno de los métodos más directos para la síntesis de compuestos vinil-boro. Al igual que ocurre en otros procesos de hidrometalación, la regioselectividad depende de una fuerte diferenciación en las características estéricas y electrónicas de los sustituyentes acetilénicos, por lo que no es de extrañar que tradicionalmente la reacción de hidroboración se haya centrado en alquinos terminales.

¹³⁶ Para ejemplos recientes de hidrogenación enantioselectiva de alquenilboronatos véase: a) A. Paptchikhine, P. Cheruku, M. Engman, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **2009**, 5996. b) I. G. Smilović, E. Casas-Arcé, S. J. Roseblade, U. Nettekoven, A. Zanotti-Gerosa, M. Kovačević, Z. Časar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1014. c) A. Ganic, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6724. Véase también: d) E. Hupe, I. Marek, P. Knochel, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2861.

3.1.2.1- Hidroboración no catalizada de alquinos terminales

La hidroboración directa no catalítica de alquenos con borano (BH_3) es posible, si bien el método sufre serias limitaciones como la elevada inestabilidad de los trivinilboranos intermedios, pobre regioselectividad o la formación de subproductos derivados de la doble adición. Alternativamente, el empleo de alquilboranos y dialquilboranos ha sido extensamente estudiado, permitiendo alcanzar niveles muy elevados de estereoselectividad. Sin embargo, los vinilboranos resultantes presentan una fuerte sensibilidad al aire, por lo que deben convertirse in situ en derivados de boro más estables (generalmente en un éster o ácido borónico).¹³⁷

Desde un punto de vista práctico, los ésteres alquenilborónicos ofrecen muchas ventajas en comparación con sus análogos alquílicos. Con excepción de los derivados de catecolborano, los ésteres borónicos cíclicos derivados de 1,2 y 1,3 dioles son estables al aire, al agua y generalmente pueden ser purificados por técnicas cromatográficas, lo que convierte su aislamiento y manipulación en una operación estándar.

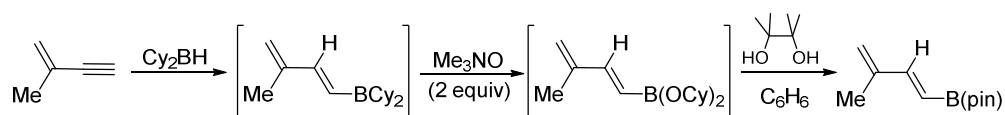
Inicialmente, el acceso a los ésteres alquenilborónicos implicaba una ruta indirecta consistente en la hidroboración de un alquino terminal con un dialquilborano seguido de una transformación oxidativa de los enlaces alquil-B en enlaces alcoxi-B. Entre los reactivos de hidroboración empleados con este propósito destacan el diisoamilborano $[(\text{isam})_2\text{BH}]$, el dicitclohexilborano (Cy_2BH) o el 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN). Un buen ejemplo de esta estrategia es la preparación de boronatos diénicos por parte de Vaultier y Hoffmann (Esquema 3.7).¹³⁸ Estos reactivos dialquilborano reaccionan con alquinos terminales para proporcionar los correspondientes dialquil-alquenilboronatos con una regioselectividad anti-Markovnikov muy elevada y completa estereoselectividad *E* como resultado de una adición *syn* del enlace B-H al triple enlace del alquino. Los

¹³⁷ a) *Hydroboration*, H. C. Brown, Wiley Interscience, 1962. b) *Organic Syntheses via Boranes*, H. C. Brown, G. W. Kramer, M. B. Levy, M. M. Midland, Wiley Interscience, 1973. c) *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*, B. M. Mikhailov, Y. Bubnov, Harwood Academic Science Publishers, 1984. d) *Borane Reagents*, A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, Academic Press, 1988. e) *Contemporary Boron Chemistry*, ed. M. Davidson, A. K. Hughes, T. B. Marder and K. Wade, RSC, Cambridge, 2000.

¹³⁸ a) M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4169. b) R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Synthesis*, **1998**, 103.

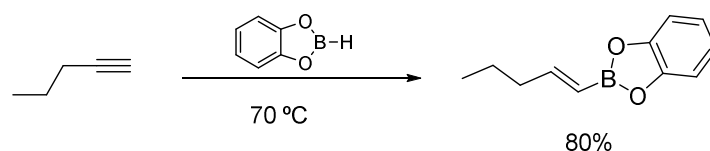
Capítulo 3

correspondientes ésteres alquénilborónicos se obtendrían por esterificación con un diol tras una etapa previa de hidrólisis oxidativa empleando un oxidante suave como el óxido de trimetilamina.



Esquema 3.7

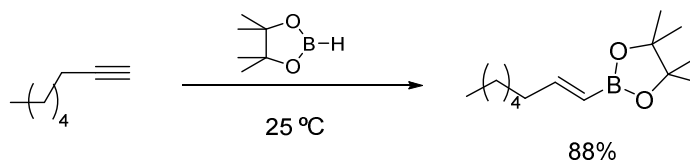
La hidroboración no catalizada de alquinos con dialcoxiboranos como el catecolborano (HBcat) o el pinacolborano (HBpin) también es factible, proporcionando así en una única etapa los alquénilboronatos correspondientes. Sin embargo, la presencia de los dos átomos de oxígeno unidos directamente al átomo de boro disminuye notablemente el carácter electrófilo de éste, siendo esta la razón de que los dialcoxiboranos sean agentes de hidroboración con una menor reactividad que los dialquilboranos. Como consecuencia, la reacción de hidroboración requiere unas condiciones más enérgicas. Por ejemplo, la hidroboración directa no catalizada de alquinos con catecolborano típicamente requiere temperaturas en torno a 70 °C o superiores (Esquema 3.8).¹³⁹ Más aún, este reactivo conduce a alquénilboronatos de pobre estabilidad, por lo que es necesario en la mayoría de los casos llevar a cabo una etapa adicional de transesterificación a un éster borónico más estable para el desarrollo de aplicaciones posteriores.



Esquema 3.8

¹³⁹ a) H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249. b) C. F. Lane, G. W. Kabalka, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 981.

La hidroboración de alquinos no catalizada empleando pinacolborano fue estudiada en primer lugar por el grupo de Knochel.¹⁴⁰ Los autores observaron que este agente de hidroboración proporcionaba niveles de regioselectividad y estereoselectividad superiores a los observados con HBcat. Además, a diferencia con el caso anterior, la reacción con pinacolborano procedía en condiciones suaves, pudiéndose llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente. Más aún, los ésteres pinacolborónicos resultantes exhibieron una excelente estabilidad, pudiéndose purificar los productos de reacción por técnicas cromatográficas (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

3.1.2.2- Hidroboración catalítica de alquinos terminales

Sin embargo, el procedimiento de Knochel condujo en algunos casos a resultados erráticos que dieron paso al estudio de catalizadores metálicos en esta reacción. A diferencia de la reacción no catalizada, un catalizador organometálico puede dirigir el curso de la adición del reactivo de hidroboración al triple enlace del alquino permitiendo un aumento o cambio en la regioselectividad del proceso. En general, la hidroboración de alquinos catalizada por metales de transición tales como Ni, Pd, Pt, Rh, Ir, Zr, o Ti es más rápida y transcurre en condiciones más suaves que las hidroboraciones no catalizadas.¹⁴¹

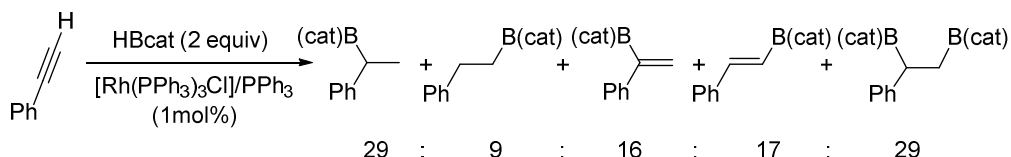
La hidroboración de alquenos catalizada por metales de transición no recibió demasiada atención por parte de la comunidad científica hasta que en 1985 Männig y Nöth describieron que la hidroboración de alquenos con HBcat en presencia del

¹⁴⁰ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482.

¹⁴¹ Para revisiones recientes sobre la reacción de hidroboración de alquinos catalizada por metales de transición, véase: a) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4957. B) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis*, **2005**, 6, 853.

Capítulo 3

catalizador de Wilkinson $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, procedía rápidamente a temperatura ambiente mientras que la reacción no catalizada requería temperaturas de 70-100 °C.¹⁴² A pesar de este resultado, el catalizador de Wilkinson, que ha sido comúnmente aplicado con éxito en la hidrobioración catalítica de alquenos, ha resultado bastante ineficaz en la reacción con alquinos, tanto en términos de rendimiento como de regioselectividad, como se ilustra en el ejemplo descrito por Burgess en 1992 (Esquema 3.10).¹⁴³ Los bajos rendimientos obtenidos se han atribuido a la descomposición de catecolborano catalizada por el propio metal, conduciendo a la generación de diboranos, que a su vez se comportan como agentes de hidrobioración en la reacción a través de un proceso no catalítico.¹⁴⁴



Esquema 3.10

Posteriormente, Pereira y Srebnik estudiaron la hidrobioración con HBpin, que tiende a proporcionar mejores regio- y estereoselectividades, y descubrieron que la sustitución de un grupo fosfina por un ligando CO en el complejo metálico producía una profunda influencia positiva en la regioselectividad, proporcionando esencialmente los productos de hidrobioración anti-Markovnikov (Esquema 3.11).¹⁴⁵ A diferencia de la reacción con HBcat, no se observaron otros productos de reacción. Este resultado constituye un

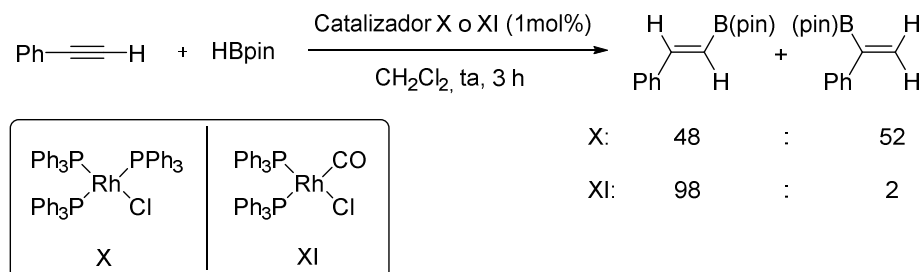
¹⁴² D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 878.

¹⁴³ K. Burgess, W. A. van der Donk, S. A. Westcott, T. B. Marder, R. T. Baker, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350.

¹⁴⁴ Para el efecto activante de cantidades catalíticas de BH_3 en reacciones de hidrobioración de alquinos con HBcat en ausencia de sales metálicas, véase: Y. Suseela, A. S. B. Prasad, M. Periasamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 446.

¹⁴⁵ a) Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283. En esta publicación, los autores también demostraron que la hidrobioración de alquinos con HBpin empleando cantidades catalíticas del complejo de níquel $\text{CpNiPPh}_3\text{Cl}$ dio lugar a los correspondientes alquéniboronatos terminales con unos niveles de reactividad y regioselectividad similares a los obtenidos con el complejo $\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$.

elegante ejemplo de un control eficaz de la regioselectividad de una reacción catalizada por metales a través de la modulación de las propiedades del ligando.



Esquema 3.11

Adicionalmente a estos estudios iniciales, otros metales de transición tardíos como Pd,¹⁴⁶ Pt,¹⁴⁷ Au,¹⁴⁸ Fe,¹⁴⁹ así como metales de transición tempranos como Ti¹⁵⁰ o Zr¹⁵¹ también han sido empleados en la hidroboreación de alquinos terminales, obteniéndose en todos los casos los productos de hidroboreación anti-Markovnikov de configuración *E* (Esquema 3.12).¹⁵²

¹⁴⁶ Y. Matsumoto, M. Naito, T. Hayashi, *Organometallics* **1992**, *11*, 2732.

¹⁴⁷ V. Lillo, J. A. Mata, A. M. Segarra, E. Peris, E. Fernández, *Chem. Commun.* **2007**, 2184.

¹⁴⁸ A. Leyva, X. Zhang, A. Corma, *Chem. Commun.* **2009**, 4947.

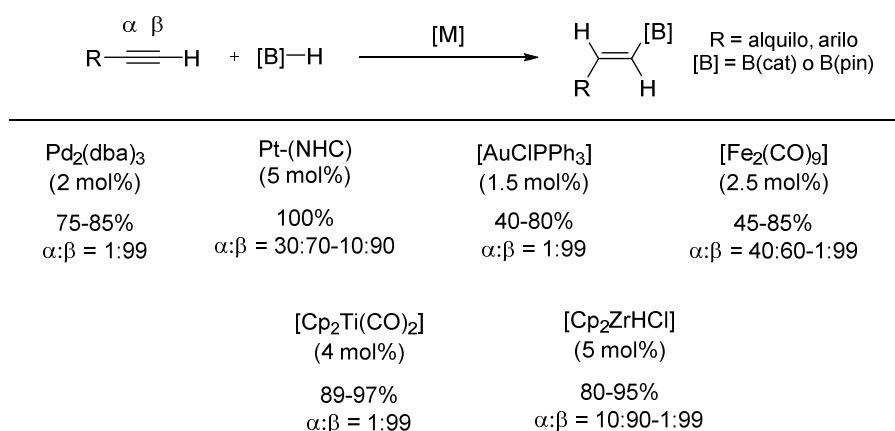
¹⁴⁹ M. Haberberger, S. Enthaler, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 50.

¹⁵⁰ a) X. M. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696. b) C. N. Muhoro, X. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5033. c) J. F. Hartwig, C. N. Muhoro, *Organometallics*, **2000**, *19*, 30.

¹⁵¹ a) S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127. b) Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777, c) N. PraveenGanesh, S. d'Hondt, P. Y. Chavant, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4510.

¹⁵² La síntesis de vinil boronatos de configuración *Z* a partir de alquinos terminales fue investigada inicialmente por Miyaura, encontrando que el empleo de cantidades estequiométricas de trietilamina en combinación con el sistema catalítico [Rh(cod)Cl]₂/P(*i*Pr)₃ produce una completa inversión de la estereoselectividad. Sin embargo, la reacción requiere un exceso de alquino sobre la cantidad de alcoxiborano. Estudios de marcaje isotópico sugieren la formación de un intermedio de tipo vinilideno para explicar la migración del H acetilénico y la adición anti del enlace B-H. T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990. Para un estudio del mecanismo de reacción de este proceso, véase: J. Cid, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2011**, *18*, 1512.

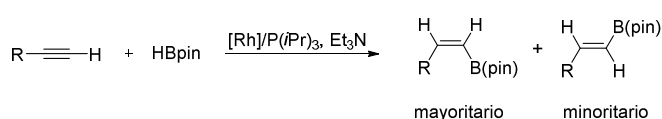
Capítulo 3



Esquema 3.12

3.1.3- Reacción de borilación de alquinos catalizada por Cu^{I}

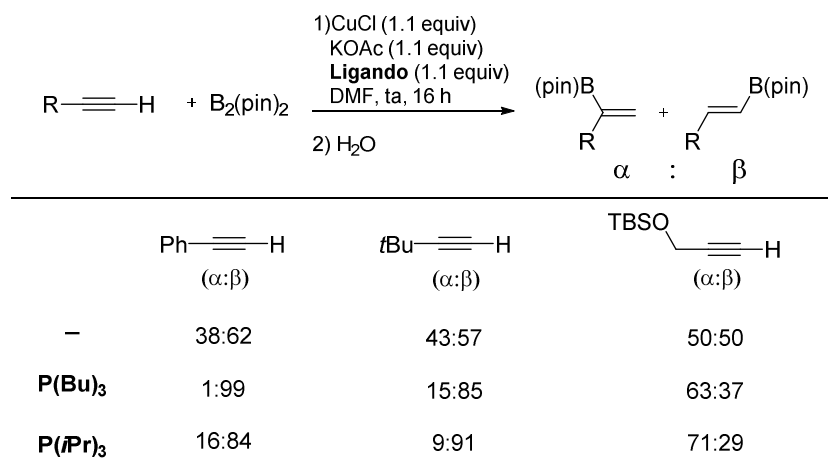
A pesar de los numerosos precedentes existentes en la literatura sobre hidroboraciones de alquinos terminales catalizadas por metales de transición, la totalidad de las adiciones descritas proceden con una regioselectividad típica anti-Markovnikov. Además, la existencia de procesos competitivos provocados por la descomposición de los agentes de hidroboración por los complejos metálicos, así como los potenciales inconvenientes de quimioselectividad en los procesos de hidroboración de alquinos con algunos de estos metales¹⁵³ suponen grandes inconvenientes que limitan la utilidad sintética de esta reacción.



Muy recientemente el grupo de Leitner ha descrito un procedimiento de hidroboración de alquinos terminales que conduce a vinilboronatos de configuración *Z* empleando sales de Ru en condiciones suaves: C. Gunanathan, M. Höscher, F. Pan, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14349.

¹⁵³ Además de ser catalizadores en reacciones de hidroboración de dobles y triples enlaces, complejos metálicos de Rh e Ir presentan una extraordinaria reactividad como catalizadores en

Como previamente se ha comentado en la introducción de la presente tesis doctoral, una aproximación diferente para la hidroboración formal de alquinos implica la reacción con un compuesto de diboro como $B_2(\text{pin})_2$ en presencia de cantidades estequiométricas de un complejo Cu-fosfina descrita por el grupo de Miyaura en el año 2000 (Esquema 3.13).¹⁵⁴



Esquema 3.13

A pesar de que en este primer ejemplo los valores de regiocontrol no fueron excelentes, esta alternativa presenta la gran ventaja de que no se observan reacciones secundarias no deseadas que disminuyan los rendimientos y la utilidad de la borilación. Otra ventaja que hace esta alternativa más favorable es que los catalizadores de cobre son más económicos y estables a la humedad y al aire. Por otra parte, a diferencia del comportamiento típicamente observado en la reacción de alquinos con reactivos de

reacciones de borilación C-H empleando HBcat o HBpin como fuentes de boro. Para una revisión reciente de este tipo de procesos, véase: I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.

¹⁵⁴ a) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2000**, 982. b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *625*, 47.

Capítulo 3

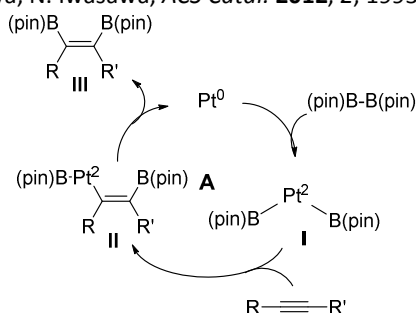
diboro tales como $B_2(\text{pin})_2$ o $B_2(\text{cat})_2$ en presencia de metales como Pt,¹⁵⁵ la catálisis por Cu permite el acceso a alquenos monoborilados de manera totalmente selectiva en las condiciones de reacción descritas.

De acuerdo con los precedentes bibliográficos descritos, la hidroboración de alquinos catalizada por complejos de cobre(I) puede lograrse mediante dos mecanismos diferentes: hidrocupración o borilcupración.

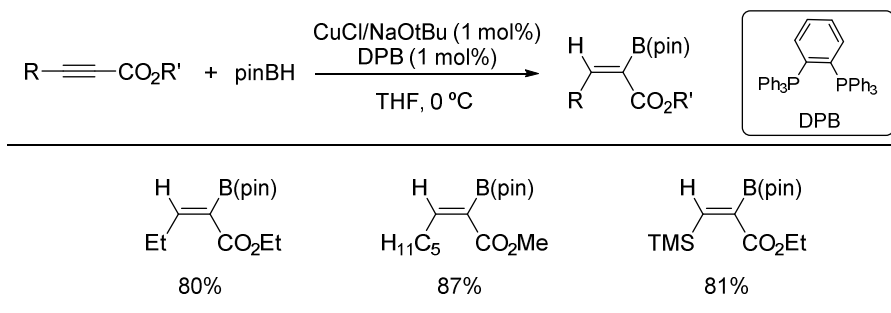
3.1.3.1- Hidrocupración

La reacción de hidroboración mediante hidrocupración implica la adición de un reactivo monoborado, como por ejemplo HBpin, al triple enlace del alquino. El único precedente de este tipo de hidroboración empleando catálisis de cobre se debe al grupo de Lipshutz, quienes describieron en 2008 un raro ejemplo de hidroboración altamente regio y estereoselectiva de alquinos internos no simétricamente sustituidos, concretamente ésteres acetilénicos, utilizando HBpin como agente de hidroboración (1.1

¹⁵⁵ Aunque el enlace B-B de los reactivos de diboro como $B_2(\text{pin})_2$ o $B_2(\text{cat})_2$ es inerte frente a alquinos debido a su fortaleza de enlace (≈ 104 Kcal/mol), estos reactivos experimentan una adición oxidante a metales de transición de baja valencia, permitiendo la transferencia catalizada del enlace B-B a alquinos. Complejos de Pt^0 son capaces de catalizar la adición de $B_2(OR)_2$ a alquinos para dar los correspondientes alquenos *cis* 1,2-diborilados con buenos rendimientos. Mecanísticamente, la adición procede mediante (a) adición oxidante del reactivo de diboro a Pt^0 para dar un complejo B-Pt^{II}-B (I), (b) inserción del alqueno en el enlace B-Pt que conduce a la especie vinilmetálica II y finalmente (c) eliminación reductora que libera el alqueno diborilado III y regenera el complejo Pt^0 activo (véase esquema a continuación). Para una revisión reciente de reacciones de diborilación de alquenos y alquinos catalizadas por metales de transición, véase: J. Takaya, N. Iwasawa, *ACS Catal.* **2012**, 2, 1993.



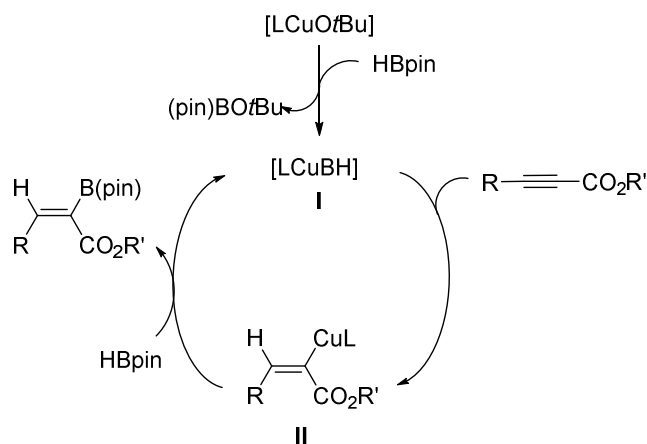
equiv), en presencia de cantidades catalíticas (1 mol%) de CuCl, NaOtBu y 1,2-bis(difenilfosfino)benceno (BDP) (Esquema 3.14).¹⁵⁶



Esquema 3.14

Inicialmente debe generarse un complejo [LCu(OtBu)] a partir de LCuCl y NaOtBu. A continuación, la reacción de dicho complejo con HBpin genera la especie catalíticamente activa que es un hidruro de cobre (LCuH, **I**). La adición *cis* de este complejo al alquino (hidrocupración) conduce a un complejo alquenil-Cu intermedio (**II**). La regioselectividad en esta etapa está marcada por la fuerte diferenciación electrónica existente entre los dos sustituyentes unidos a los carbonos acetilénicos. Finalmente, la reacción del complejo vinil-cobre (**II**) con HBpin mediante transmetalación libera el producto de hidroboreación a la vez que cierra el ciclo catalítico regenerando la especie catalíticamente activa (**I**) (Esquema 3.15).

¹⁵⁶ B. H. Lipshutz, Z. V. Boskovic, D. H. Aue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 10183.

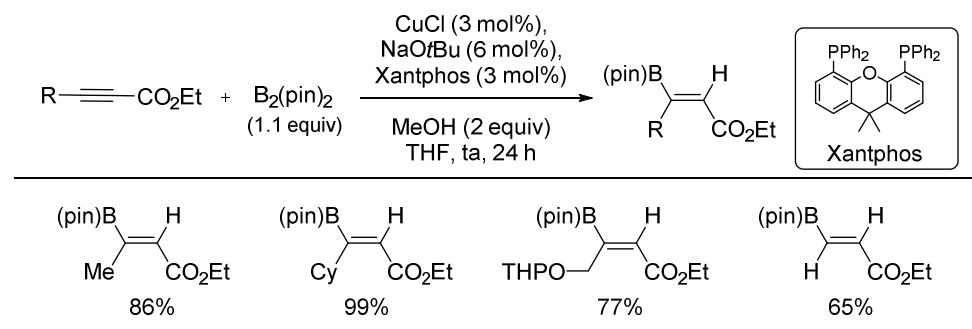


Esquema 3.15

3.1.3.2- Borilcupración

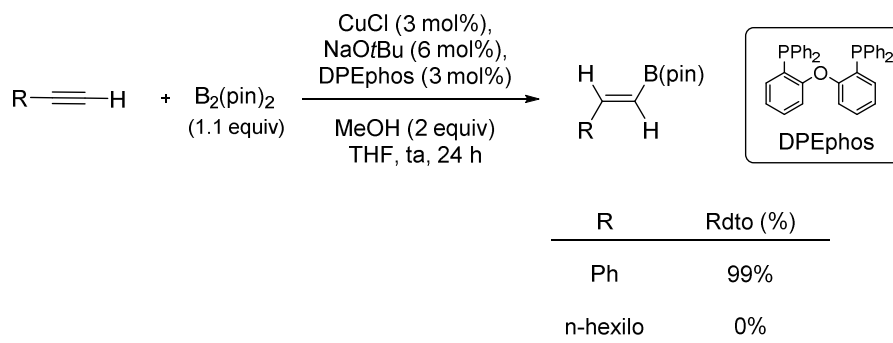
Los primeros ejemplos de borilación de alquinos con reactivos de diboro catalizada por cobre(I) fueron descritos en 2008 por el grupo de Yun, consistentes en la reacción de ésteres α,β -acetilénicos con $B_2(pin)_2$ (1.1 equiv) en presencia de $CuCl/Xantphos$ (3 mol%), $NaOtBu$ (6 mol%) y $MeOH$ (2 equiv). La reacción conduce a los correspondientes acrilatos β -borilados con un elevado regio y estereocontrol (Esquema 3.16).¹⁵⁷

¹⁵⁷ J. Lee, J. Kwon, J. Yun, *Chem. Commun.* **2008**, 733.



Esquema 3.16

Para comprobar si la presencia de un grupo atractor de electrones era indispensable para que la reacción tuviera lugar, los autores sometieron al fenilacetileno a las condiciones optimizadas de reacción. Este sustrato condujo igualmente al producto de adición con un muy buen rendimiento cuando se empleó DPEphos como ligando. En cambio, un alquino terminal con un sustituyente alquílico resultó no ser reactivo en idénticas condiciones (Esquema 3.17).

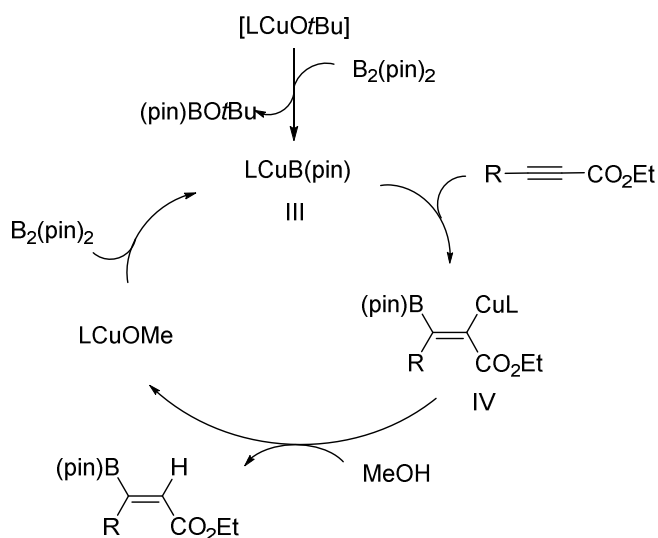


Esquema 3.17

El ciclo catalítico sugerido por los autores se inicia nuevamente con la formación de un complejo $[LCu(OtBu)]$ a partir de $LCuCl$ y $NaOtBu$. La reacción de este complejo con $B_2(pin)_2$ conduce en esta ocasión a la formación de complejo $[LCuB(pin)]$ (III), que sufre una adición *cis* del alquino al enlace C-B dando lugar al intermedio vinil-cobre

Capítulo 3

(IV). La regioselectividad de esta adición está gobernada por factores electrónicos en el caso del éster acetilénico (donde, al igual que en anterior caso, el cobre queda unido al C_α), o por factores estéricos como en el caso del fenilacetileno. Finalmente, la protonación del intermedio vinil-Cu (IV) con MeOH proporciona el producto final de β -borilación generándose la especie [LCuOMe], que inicia un nuevo ciclo catalítico (Esquema 3.18).



Esquema 3.18

En concordancia con esta propuesta mecanística, lo autores observaron que el empleo de 2 equivalentes de MeOH resultó fundamental para alcanzar conversiones completas en condiciones suaves de reacción. Este aditivo facilita la regeneración de la especie nucleófila de boro vía metanolisis del complejo vinil-Cu (IV) intermedio, funcionando en la reacción como un acelerador del proceso, tal y como se ha mencionado en el anterior capítulo de esta tesis doctoral.

Un elemento diferenciador de la catálisis por Cu en comparación con la catálisis por otros metales como Rh o Ir es que, en el primer caso, las primeras etapas de reacción implican la generación de un complejo $[LCuH]$ (hidrocupración) o $[LCuB(pin)]$ (borilcupración), mientras que la hidroboración catalizada por Rh o Ir se inicia con una

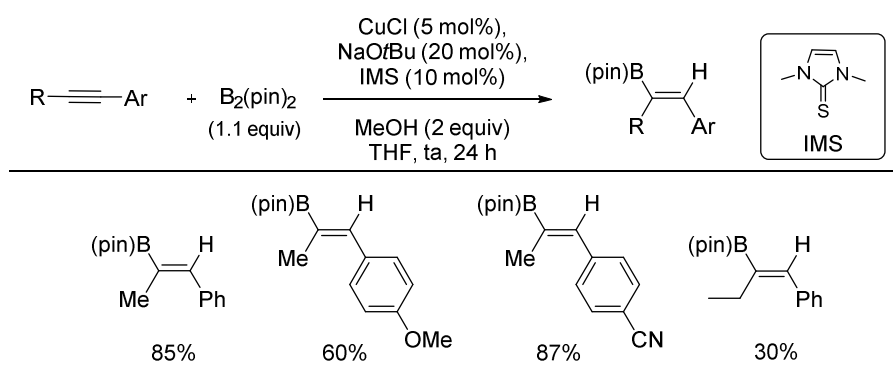
adición oxidante del metal al enlace B-H para dar intermedios del tipo B-M-H. Esto significa que en este caso hay dos especies catalíticas (B-M y M-H) que pueden incorporarse al ciclo catalítico, pudiendo conducir a una mezcla de regioisómeros o a otros productos secundarios, mientras que en el caso de la catálisis por Cu esto no es posible.

El mismo grupo de Yun describió posteriormente un nuevo sistema catalítico basado en complejos NHC-Cu^I para la borilación de 1-aril-1-alquinos internos con B₂(pin)₂. Entre los ligandos estudiados, el derivado 1,3-dimetilimidazolin-2-tiona (IMS) destacó por proporcionar niveles muy elevados de reactividad y regiocontrol (Esquema 3.19).¹⁵⁸ La diferenciación electrónica que introduce la presencia de un sustituyente arilo directamente unido a uno de los carbonos acetilénicos permite controlar la regioselectividad del proceso, obteniéndose los correspondientes alquenos borilados en posición β con respecto al sustituyente arilo. Esta regioselectividad se ha explicado argumentando que el carbono β presenta una cierta deficiencia electrónica debido al efecto atractor de electrones del grupo fenilo, haciendo más favorable el ataque de la especie de boro nucleófila. En concordancia con esta hipótesis, la reacción mostró una elevada sensibilidad a efectos electrónicos en la sustitución aromática, como lo demuestra el hecho de que sustratos portadores de grupos atractores de electrones en el anillo bencénico proporcionaron mejores conversiones que aquellos con grupos donadores de electrones.

Por otra parte, esta metodología resultó ser muy eficaz únicamente en la borilación de 1-aril-1-propinos, obteniéndose una reactividad considerablemente reducida al aumentar el impedimento estérico de la cadena alifática. Por ejemplo, la borilación de 1-fenil-1-propino conduce al correspondiente vinilboronato con un 85% de rendimiento, mientras que la reacción con el 1-fenil-1-butino transcurre con tan solo un 30% de rendimiento.

¹⁵⁸ H. R. Kim, I. G. Jung, K. Yoo, K. Jang, E. S. Lee, J. Yun, S. U. Son, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 758.

Capítulo 3



Esquema 3.19

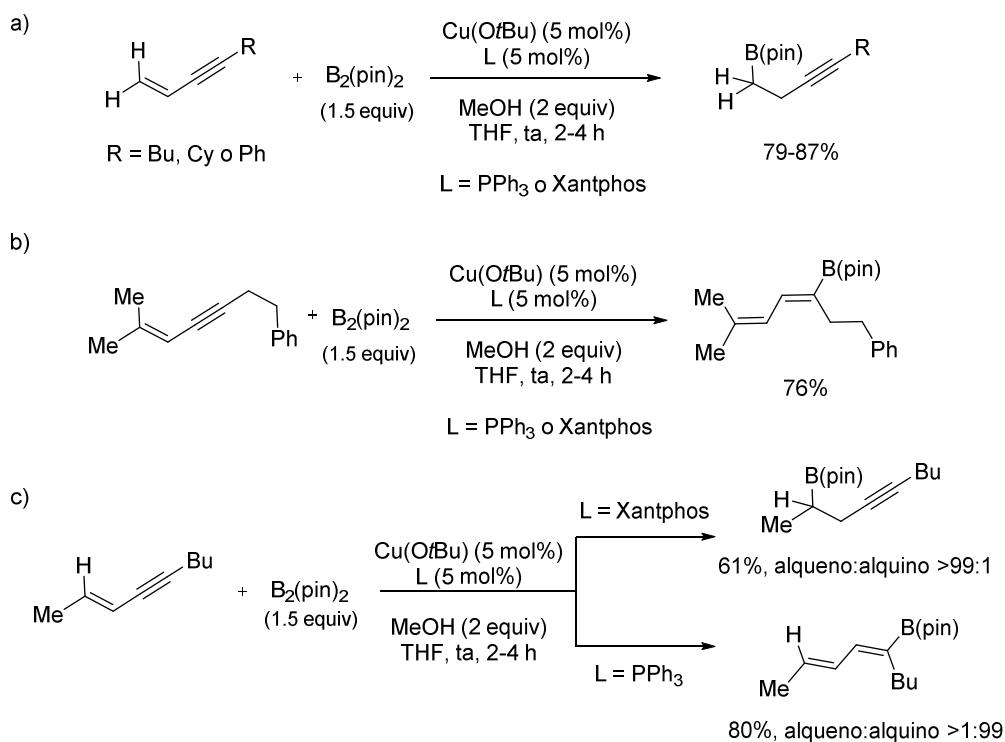
Poco después, el grupo de Yun encontró que el alcance estructural de la reacción podía extenderse a una variedad más amplia de 1-aryl-1-alkinos internos empleando un complejo monofosfina- Cu^{I} como catalizador.¹⁵⁹ En cualquier caso, es importante destacar que la utilización de alquinos internos dialquilados como sustratos de reacción presentó unos niveles de regioselectividad muy pobres.

Los compuestos de tipo 1,3-enino en los que el triple enlace se encuentra conjugado con un doble enlace adyacente también han resultado ser sustratos adecuados para la borilación con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizada por Cu^{I} . Este tipo de sustratos plantea un grado de complejidad elevado debido al control simultáneo de la quimioselectividad (alquino/alqueno) y regioselectividad de la adición. Durante el desarrollo de nuevas investigaciones, el grupo de Ito describió la hidroboración quimio- y regioselectiva de 1,3-eninos empleando como sistema catalítico complejos de tipo fosfina- Cu^{I} (PPh_3 o Xantphos, 5 mol%) para dar lugar a 1,3-dienilboronatos (Esquema 3.20).¹⁶⁰ En cuanto a la quimioselectividad de la adición, la borilación del doble o triple enlace estuvo marcada principalmente por el patrón de sustitución del sistema enino. Así, sustratos con un doble enlace terminal condujeron exclusivamente a los productos de borilación sobre el alqueno (boronatos 3-alquínílicos, Esquema 3.20a), mientras que eninos con un doble enlace di- o trisustituido experimentaron limpiamente una borilación en el triple enlace,

¹⁵⁹ H. R. Kim, J. Yun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943.

¹⁶⁰ Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2778.

dando lugar a 1,3-dienilboronatos (Esquema 3.20b,c). Es interesante destacar que en los caso de alquenos disustituídos (Esquema 3.20c), la borilación puede dirigirse, casi con total quimioselectividad hacia el alqueno empleando una fosfina bidentada (Xantphos) o hacia el alquino empleando una fosfina monodentada (PPh_3).



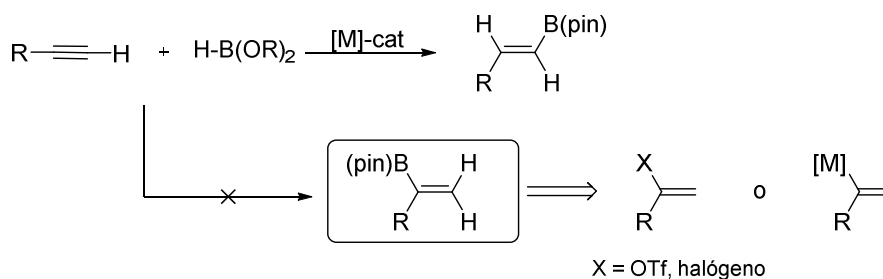
Esquema 3.20

3.1.4- Borilación α -regioselectiva (adición tipo Markovnikov) de alquinos terminales

Aunque existen numerosos sistemas catalíticos eficaces para la hidroboración de alquinos terminales, todas estas metodologías proceden con regioselectividad anti-Markovnikov (selectividad en posición β), es decir, conducen a la formación de alquenilboronatos terminales (Esquema 3.21). Por el contrario, el acceso a vinilboronatos

Capítulo 3

ramificados (selectividad α) típicamente requiere el empleo de rutas alternativas indirectas que utilizan como material de partida alquenos funcionalizados como triflatos de enol o haluros vinílicos,¹⁶¹ o bien reactivos de tipo alquenil-metal,¹⁶² que a su vez son preparados a partir de alquinos terminales.



Esquema 3.21

De hecho, al inicio del presente proyecto de investigación, no existía en la bibliografía ninguna metodología que permitiera el acceso directo a vinilboronatos ramificados mediante borilación de alquinos. Sin embargo, durante el desarrollo de nuestras investigaciones, el grupo de Hoveyda rompió este paradigma al publicar una síntesis directa α -selectiva de vinilboronatos internos mediante monoborilación de alquinos terminales con $B_2(pin)_2$ catalizada por complejos NHC-Cu (Esquema 3.22).¹⁶³ La reacción demostró ser compatible tanto con arilalquinos como con alquinos terminales alquílicos, si bien en este último caso el método parece estar restringido al uso de derivados de alcoholes o aminas propargílicas,¹⁶⁴ ya que el empleo de derivados homopropargílicos (con la función oxigenada o nitrogenada una posición más alejada del

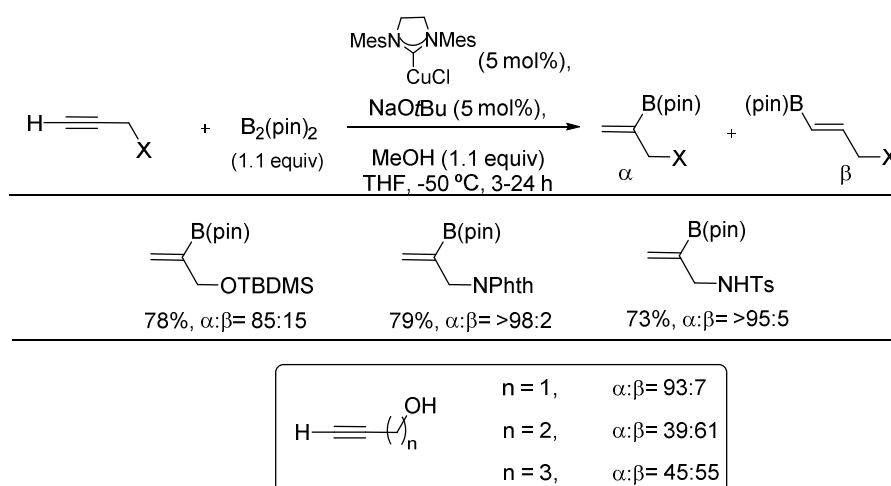
¹⁶¹ a) H. C. Brown, N. G. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21. b) P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3705. c) K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyauro, *Chem. Lett.* **2000**, 126. d) J. Kakagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyauro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001.

¹⁶² a) K. Itami, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14670. b) T. E. Cole, R. Quintanilla, S. Rodewald, *Organometallics* **1991**, 10, 3777.

¹⁶³ H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859. Véase también: Y. Lee, H. Jang, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18234.

¹⁶⁴ La presencia de grupos carbonato en posiciones propargílicas lleva en cambio a la formación de alenilboronatos: H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15774

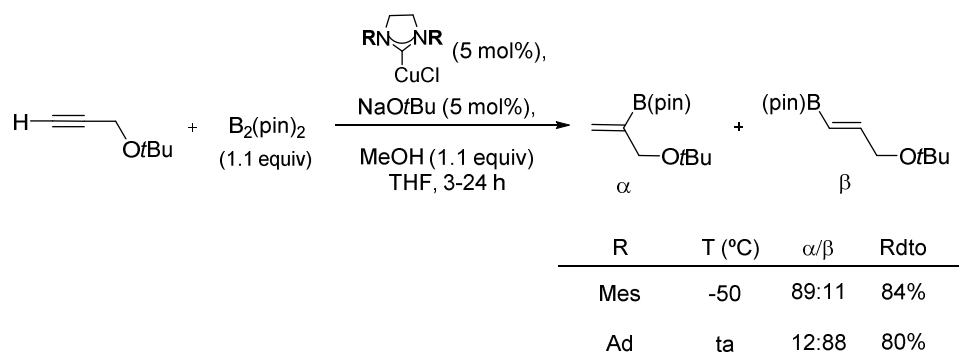
triple enlace) o simples alquil-alquinos proporcionaron unos niveles de regiocontrol muy pobres.¹⁶⁵ Además de la sustitución en el alquino, la naturaleza del ligando empleado resultó esencial en el control de la regioselectividad (Esquema 3.23). De hecho, mediante el ajuste de las propiedades electrónicas del complejo metálico, es posible dirigir la borilación hacia la obtención de α -vinilboronatos o bien hacia los correspondientes β -vinilboronatos regioisoméricos.



Esquema 3.22

¹⁶⁵ Esta restricción estructural es consistente con los resultados publicados con posterioridad a nuestros trabajos independientemente por los grupos de McQuade y Tsuji: a) J. K. Park, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790. b) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.

Capítulo 3



Esquema 3.23

Estudios mecanísticos realizados por el mismo grupo de investigación sugieren que la inusual regioselectividad α es una consecuencia de un sutil balance de las características estéricas y electrónicas tanto del sustrato como del ligando NHC en la etapa clave de inserción del alquino al complejo NHC-Cu-B(pin), que es la etapa limitante de la velocidad.

3.2- OBJETIVOS

Como consecuencia de la enorme versatilidad sintética que presentan los vinilboronatos, la hidroboración catalítica de alquinos ha sido intensamente estudiada. Como fruto de este profundo estudio, numerosos sistemas catalíticos permiten transformar alquinos terminales en vinilboronatos lineales (vía adición *syn* anti-Markovnikov del enlace B-H al alquino) con elevada eficacia y regiocontrol. La catálisis por cobre ha irrumpido más recientemente permitiendo la hidroboración de triples enlaces con HBpin o B₂(pin)₂, abriendo la puerta a nuevas reactividades y nuevos patrones de regiocontrol. Sin embargo, esta es un área claramente en desarrollo, como así lo manifiesta el escaso número de ejemplos descritos.

A pesar del desarrollo alcanzado, todavía existen importantes limitaciones por resolver, entre las que pueden destacarse:

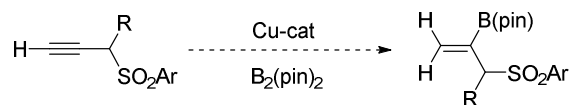
- El acceso directo a vinilboronatos ramificados mediante hidroboración de alquinos terminales con regioselectividad opuesta (Markovnikov) a la usual, la cual permanecía sin documentar al inicio del presente trabajo.
- La hidroboración de alquinos internos asimétricamente sustituidos representa un desafío de mayor complejidad debido a la elevada dificultad en el control de la regioselectividad. De hecho, hasta la fecha, los métodos regioselectivos descritos se basan en el empleo de sustratos con una fuerte diferenciación estérica o electrónica entre ambos sustituyentes del triple enlace, como sucede por ejemplo en los ésteres α,β -acetilénicos, en 1-aryl-1-alquinos o en eninos conjugados. Sin embargo, dialquil alquinos simples (alquilo¹-≡-alquilo²), sin una diferenciación estérica o electrónica, generalmente conducen a la formación de mezclas regioisoméricas de difícil separación.
- Otra importante limitación se refiere a la funcionalización de los productos de hidroboración. La gran mayoría de las metodologías descritas se han centrado en explotar la versatilidad sintética de la función vinil-boronato. Sin embargo, son muy escasos los métodos de funcionalización catalíticos de vinilboronatos manteniendo intacto la agrupación C=C-B(pin), a pesar de que este tipo de transformaciones permitiría ampliar notablemente la versatilidad estructural de estos importantes derivados.

Por lo tanto los objetivos que nos marcamos en el presente capítulo inciden en dar soluciones a estas tres importantes limitaciones sintéticas detectadas tras una revisión de la bibliografía de este campo. Dichos objetivos se enumeran de forma más concreta a continuación:

Objetivo 1: Borilación α -selectiva de alquinos terminales con B₂(pin)₂ catalizada por Cu^I.

Nos planteamos estudiar el papel que podría ejercer la presencia de grupos funcionales en la posición propargílica como controlador de la regioselectividad en la reacción de borilación, prestando una especial atención a grupos sulfonilo (SO₂Ph, SO₂Py). En el caso de tener éxito, se evaluará la influencia de un sustituyente adicional (R) en la posición propargílica (Esquema 3.24).

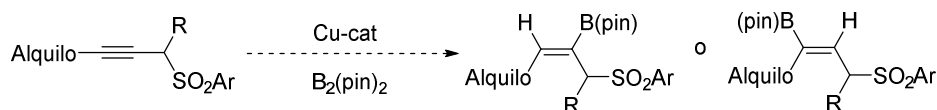
Capítulo 3



Esquema 3.24

Objetivo 2: Borilación regiocontrolada de dialquil alquinos con $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por Cu^I .

La extensión de esta nueva metodología a sustratos de mayor complejidad estructural como son los alquinos con sustitución dialquímica carentes de una fuerte activación electrónica o estérica tendría un extraordinario interés sintético. Al igual que en el objetivo anterior, este estudio no se limitará a sulfonas propargílicas, extendiéndose al rango más amplio posible de grupos funcionales (Esquema 3.25).

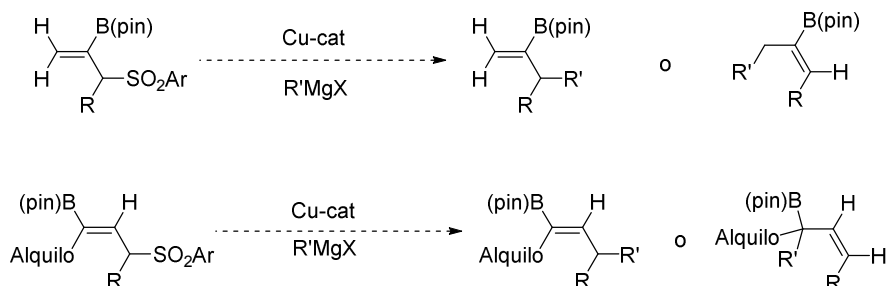


Esquema 3.25

Objetivo 3: Sustitución alílica quimioselectiva de vinilboronatos convenientemente funcionalizados en la posición alílica.

Como una interesante estrategia a la hora de ampliar el alcance estructural de la síntesis de vinilboronatos, nos planteamos estudiar si el grupo propargílico director de la regioselectividad en la borilación podría funcionar como una fuente adicional de creación de diversidad estructural a través de una reacción alílica. Este proceso aprovecharía la eliminación del grupo director para formar un nuevo enlace C-C. En este sentido, el grupo sulfonilo podría de nuevo jugar un papel clave dado el buen comportamiento de las alil sulfonas en reacciones de sustitución alílica catalizadas por cobre con reactivos de Grignard (Esquema 3.26).¹⁶⁶

¹⁶⁶ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651.



Esquema 3 26

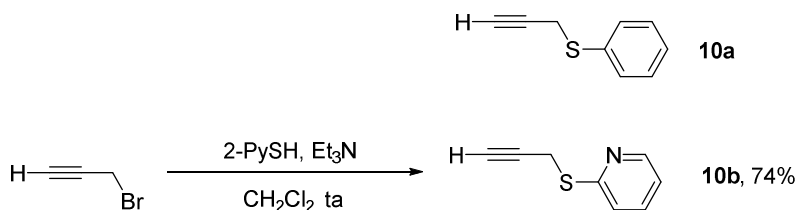
3.3- REACCIÓN DE BORILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES E INTERNOS CATALIZADA POR COMPLEJOS DE Cu^I

3.3.1- Borilación α -regioselectiva de alquinos terminales

3.3.1.1- Influencia del ligando en la reacción de borilación de aril propargil tioéteres.

Decidimos abordar el estudio de la reacción de borilación de alquinos terminales eligiendo como sustratos modelo el fenil propargil tioéter **10a**, comercialmente asequible, y su análogo 2-piridil propargil tioéter **10b**. Las diferencias de reactividad entre ambos compuestos nos permitirían evaluar el posible efecto director de la unidad coordinante S(2-Py). El compuesto **10b** se preparó fácilmente mediante una reacción de sustitución nucleófila entre la 2-mercaptopiridina y el bromuro de propargilo empleando trietilamina como base (Esquema 3.27). Este compuesto se aísla tras cromatografía en columna como un aceite amarillento. Sin embargo, a veces se descompone de manera espontánea tornándose en un aceite negro con formación de subproductos de alta volatilidad.¹⁶⁷

¹⁶⁷ En una ocasión, esta descomposición provocó la explosión del vial por sobrepresión. La descomposición espontánea del compuesto **10b** con concomitante liberación de gases tóxicos había sido descrita previamente por el grupo de Morh y Mendía durante sus investigaciones sobre la formación de complejos de Ag^I y Pt^{II} empleando 2-piridil propargil tioéter como ligando: F. Morh, A. Mendía, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3115.



Esquema 3.27

Ambos sustratos se sometieron a la reacción de borilación con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1.1 equiv) en condiciones estándar, es decir, en presencia de CuCl (10 mol%), NaOtBu (15 mol%), un ligando (12 mol%) y MeOH (2 equiv) en tolueno a temperatura ambiente. Dado que los precedentes bibliográficos reflejaban que la naturaleza del ligando tenía una fuerte influencia tanto en la reactividad como en la regioselectividad de la borilación, llevamos a cabo un barrido de ligandos de diferente naturaleza en la reacción de los sustratos modelo **10a** y **10b**. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 3.1 y la Tabla 3.2, separándose en función del tipo de ligando empleado para facilitar una rápida comparación de los valores de reactividad y regioselectividad.

- *Ligandos bidentados*

Primero observamos que en ausencia de ligando la reacción apenas tenía lugar, conduciendo en ambos casos al producto de adición de tipo anti-Markovnikov (β -borilación) con total regioselectividad ($\alpha:\beta = <2 : >98$) y con conversiones muy pobres (8-10%) (entrada 1, Tabla 3.1). Decidimos entonces modificar las propiedades estéricas y electrónicas del complejo boril-cobre introduciendo ligandos difosfina con simetría C_2 , típicamente empleados en este tipo de procesos. El empleo del ligando difosfina con un ángulo de mordida considerable como el Xantphos, que había sido empleado con éxito en procesos de borilación catalizadas por Cu ,¹⁶⁰ resultó muy poco eficaz en esta reacción, observándose en el mejor de los casos conversiones muy bajas del producto de β -borilación (sustrato **10b**: 13% conversión, $>98\%$ regioselectividad β , entrada 2). El empleo alternativo del ligando difenilfosfinoferroceno (dppf) se tradujo en una mayor reactividad del sustrato **10a** (43% conversión), si bien no pareció mostrar ninguna influencia en la reactividad de **10b** (7% conversión). En ambos casos únicamente se

detectó la formación del producto de borilación en β en la mezcla de reacción (entrada 3). El ligando BINAP, de mayor flexibilidad estructural,¹⁶⁸ incrementó la conversión en el caso del sustrato **10a** hasta un 75% y del sustrato **10b** hasta un 46%, manteniéndose una elevada selectividad hacia la formación del isómero β (vinilboronato lineal), si bien en el caso de la reacción con **10a** se detectó como producto minoritario el vinilboronato ramificado **11a** (entrada 4, $\alpha:\beta = 9 : 91$). Ligandos del tipo bis(difenilfosfina) con un esqueleto de cadena alquímica lineal y diferente ángulo de coordinación como el difenilfosfinopropano (dppp) y el difenilfosfinobutano (dppb) (entradas 5 y 6 respectivamente) proporcionaron conversiones modestas (31-40%), el primero de ellos manteniendo una fuerte tendencia a la formación del vinilboronato lineal ($\alpha:\beta = <2 : >98$), mientras que el segundo mostró una cierta tendencia a la borilación en la posición α ($\alpha:\beta = 19 : 81$ para **10a** y $12 : 88$ para **10b**).

¹⁶⁸ Para una revisión de la influencia de los parámetros estructurales del ligando así como de los ángulos de coordinación de éste con centros metálicos en reacciones catalizadas por metales de transición, véase: P. W. N. M. Van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.

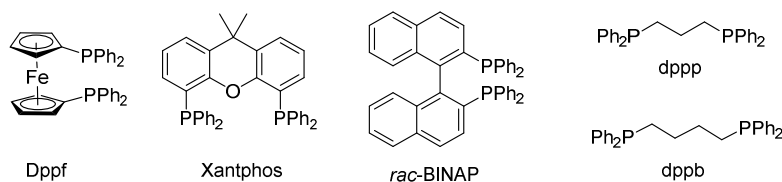
Tabla 3.1: Estudio de ligandos bidentados en la borilación de los sustratos modelo **10a** y **10b**

$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{SAr}$ + $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1.1 equiv) $\xrightarrow[\text{Tolueno, rt, 14 h}]{\text{CuCl (10 mol\%), NaOtBu (15 mol\%), L (12 mol\%), MeOH (2 equiv)}}$ $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SAr}-\text{B}(\text{pin})$ + $(\text{pin})\text{B}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SAr}$

10a, Ar=Ph **10b**, Ar=2-Py **11a** (α), Ar=Ph **11b** (α), Ar=2-Py **12a** (β), Ar=Ph **12b** (β), Ar=2-Py

Entrada	Ligando (L)	Ar = Ph		Ar = 2-Py	
		Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b	Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b
1	--	10	<2 : >98	8	<2 : >98
2	Xantphos	<5 ^c	--	13	<2 : >98
3	dppf	43	<2 : >98	7	<2 : >98
4	<i>rac</i> -BINAP	75	9 : 91	46	<2 : >98
5	dppp	37	<2 : >98	40	<2 : >98
6	dppb	31	19 : 81	35	12 : 88

^aValores de conversión analizados mediante ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^cProducto de partida recuperado.

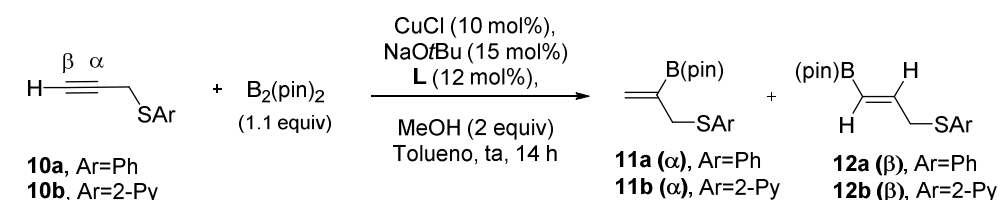


• *Ligandos monodentados*

En un intento de invertir la fuerte tendencia a la borilación en posición β decidimos explorar ligandos monodentados de diferente naturaleza estérica y electrónica (Tabla 3.2). El empleo de una triarilfosfina monodentada como PPh_3 proporcionó un resultado similar al obtenido por el ligando BINAP en términos de regiocontrol, aunque con una reactividad inferior (entrada 1). Teniendo en cuenta que todas las fosfinas empleadas

anteriormente eran diaril- o triarilfosfinas, decidimos examinar fosfinas portadoras de sustituyentes alifáticos, ya que es conocido que este tipo de sustitución incrementa el carácter σ -dador del ligando. De hecho, el empleo de la dialquifosfina Xphos (entrada 2) tuvo un fuerte impacto en la regioselectividad de la reacción aumentando significativamente la proporción del vinilboronato ramificado deseado ($\alpha:\beta = 50 : 50$ en ambos sustratos **10a** y **10b**) aunque con un nivel de conversión bajo (27% y 20% respectivamente). La dialquifosfina análoga Sphos (entrada 3) proporcionó niveles de regiocontrol similares ($\alpha:\beta = 45 : 55 - 55 : 45$) y conversiones sensiblemente superiores (40%-58%). Animados por haber logrado vencer la fuerte tendencia natural del proceso hacia la β -borilación, decidimos evaluar una trialquifosfina como $P(Cy)_3$. Este ligando no solo resultó mucho más reactivo al conducir al producto de borilación con conversión completa en el caso del sustrato **10a**, sino que también logro invertir la regioselectividad a favor del regioisómero α ($\alpha:\beta = 75 : 25$ en ambos sustratos **10a** y **10b**, entrada 4). Aunque este nivel de regiocontrol podría ser aceptable, la imposibilidad de separar ambos regioisómeros mediante cromatografía en columna hacía que el método resultara poco práctico desde un punto de vista sintético. En este punto y cayendo en la cuenta de que el ligando $P(Cy)_3$ es una fosfina muy impedida, decidimos incrementar aún más la demanda estérica del ligando utilizando $P(tBu)_3$. El resultado fue óptimo ya que este ligando proporcionó el acceso al producto de borilación en la posición α con total regiocontrol, solucionando así los problemas de regioselectividad, con unos completos niveles de conversión para ambos sustratos en tan solo 2 horas (100% conversión, $\alpha:\beta = >98 : <2$, entrada 5).

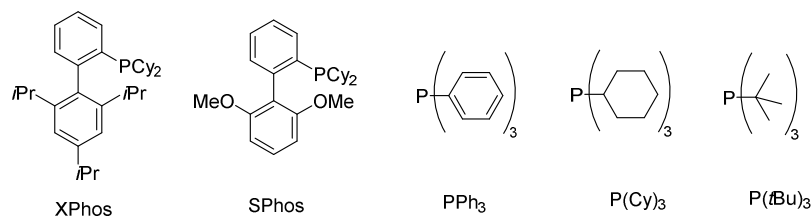
Tabla 3.2: Estudio de ligandos monodentados en la borilación de los sustratos modelo **10a** y **10b**



Entrada	Ligando (L)	Ar = Ph		Ar = 2-Py	
		Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b	Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b
1	PPh ₃	41	12 : 88	21	<2 : >98
2	Xphos	27	50 : 50	20	50 : 50
3	Sphos	58	55 : 45	40	45 : 55
4	P(Cy) ₃	100	75 : 25	39	75 : 25
5 ^c	P(<i>t</i> Bu) ₃	100 (76) ^d	>98 : <2	100	>98 : <2

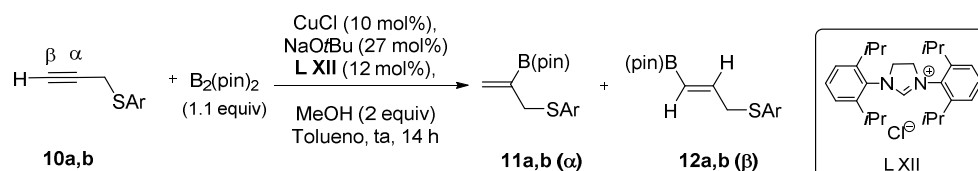
^aValores de conversión analizados mediante ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^cTiempo de reacción: 2h.

^dEntre paréntesis, rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica.



Finalmente, exploramos ligandos con coordinación no basada en átomos de fósforo, como los de naturaleza carbeno N-heterocíclico (NHC) (Esquema 3.28). En concreto, la borilación de los sustratos **10a** y **10b** en las condiciones estándar utilizando la sal de imidazolio XII (12 mol%), ajustando la cantidad de base a 27 mol% para promover la formación in situ del correspondiente carbeno, transcurrió con total conversión favoreciendo la formación del vinilboronato deseado (regioisómero α),

aunque con una regioselectividad sensiblemente inferior a la observada con $P(tBu)_3$ ($\alpha:\beta$ = 72 : 28 para el sustrato **10a** y 65 : 35 para el sustrato **10b**).



Sustrato	Conv (%)	$\alpha:\beta$
10a , Ar = Ph	91	72 : 28
10b , Ar = 2-Py	100	65 : 35

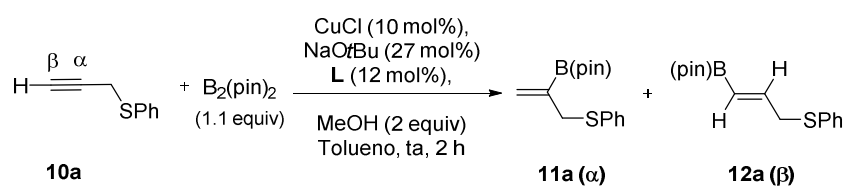
Esquema 3.28

Estos estudios de optimización permitieron establecer como condiciones óptimas la adición secuencial de $P(tBu)_3$ (12 mol%) y $MeOH$ (2 equiv) sobre una disolución de $CuCl$ (10 mol%), $NaOtBu$ (15 mol%), $B_2(pin)_2$ (1.1 equiv) y el alquino correspondiente en tolueno anhidro. A pesar de la eficacia mostrada por este sistema catalítico, la elevada tendencia a la oxidación del ligando $P(tBu)_3$ y su carácter pirofórico pueden suponer una limitación, especialmente en el caso de llevar a cabo la reacción a gran escala. Por este motivo se evaluó en la reacción modelo del sustrato **10a** con $B_2(pin)_2$ empleando como precursor del ligando la sal de la tri-tert-butilfosfina con el ácido tetrafluorobórico (el tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio). Esta sal es estable al aire y en presencia de una cantidad estequiométrica de una base de Brönsted libera in situ $P(tBu)_3$.¹⁶⁹ Como se muestra en el Esquema 3.29, la borilación de **10a** en presencia de esta sal, ajustando la cantidad de base a un 27 mol%, proporcionó resultados similares a los obtenidos al emplear directamente $P(tBu)_3$.¹⁷⁰

¹⁶⁹ M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4295.

¹⁷⁰ Igualmente se puede emplear una disolución 1 M de $P(tBu)_3$ en tolueno, asequible comercialmente, evitando así la exposición prolongada del ligando en atmósfera abierta.

Capítulo 3



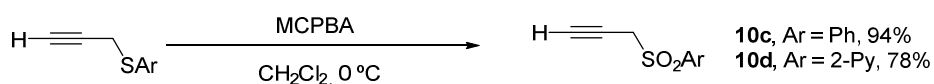
Ligando (L)	Conv (%)	Rdto (%)	$\alpha:\beta$
P(<i>t</i>Bu)₃HBf₄	100	72	>98 : <2
P(<i>t</i>Bu)₃^a	100	76	>98 : <2

^aReacción llevada a cabo empleando 12 mol% de NaOtBu

Esquema 3.29

3.3.1.2- Reacción de borilación de aril propargil sulfonas

Con estos buenos resultados en la mano, decidimos examinar en esta reacción la reactividad de las correspondientes propargil sulfonas **10c** y **10d**, sustratos con unas propiedades estéricas (mayor voluminosidad) y electrónicas (grupo atractor de electrones) muy diferentes a los tioéteres anteriormente estudiados. La síntesis de estos sustratos se logró de una manera eficaz mediante una sencilla oxidación del correspondiente tioéter con ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA) en diclorometano a 0 °C (Esquema 3.30).¹⁷¹

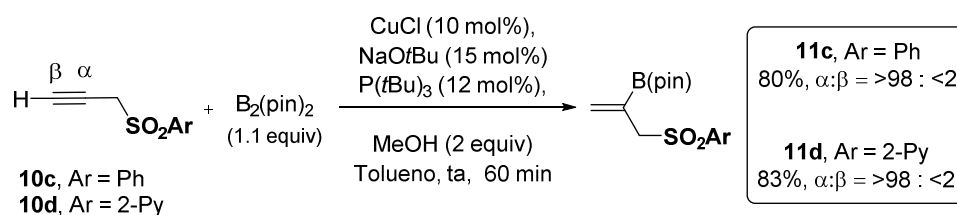


Esquema 3.30

Una vez obtenidas las propargil sulfonas deseadas, las sometimos a la reacción de borilación catalítica empleando las condiciones previamente optimizadas para los propargil tioéteres **10a** y **10b**. Los resultados se recogen en el Esquema 3.31. El análisis del crudo de reacción por ¹H RMN puso de manifiesto la excelente reactividad y

¹⁷¹ Para la síntesis de propargil sulfonas, véase por ejemplo: L. Skatteboel , B. Boulette , S. Solomon, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 548.

regioselectividad de nuestro sistema catalítico, observándose con ambos sustratos la formación limpia de los correspondientes productos de borilación con completa conversión y total α -regioselectividad ($\alpha:\beta = >98 : <2$). De manera similar a lo observado previamente en la borilación de los tioéteres **10a** y **10b**, la presencia de un grupo potencialmente coordinante 2-piridilo no pareció producir ningún efecto apreciable, aislándose ambos productos con rendimientos en torno al 80% en tan solo 1 hora y a temperatura ambiente. En este punto consideramos muy destacable la gran flexibilidad estructural y funcional de este método de borilación, tolerando sustratos con propiedades estéricas, electrónicas y coordinantes muy diferenciadas.



Esquema 3.31

3.3.1.3- Evaluación del efecto director de grupos funcionales en la posición propargílica

Animados por la elevada tolerancia del sistema catalítico a la presencia de grupos azufre con diferentes propiedades electrónicas y estéricas, decidimos evaluar la capacidad de este “efecto de grupo vecino” en el control de la regioselectividad sometiendo una amplia gama de alquinos terminales portadores de grupos funcionales de muy variada naturaleza en la posición propargílica a la reacción de borilación (sustratos **10e-l** Figura 3.1). Para la realización de experimentos control elegimos el derivado homopropargílico bencil-3-butil éter (**10k**), análogo al compuesto **10g** pero con el grupo benciloxi en una posición más alejada del triple enlace, y el sustrato 2-propinilbenceno (**10l**), que carece de un heteroátomo polar en las posiciones propargílica y homopropargílica.

Capítulo 3

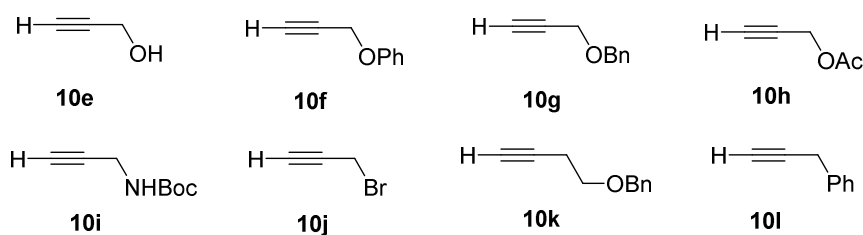
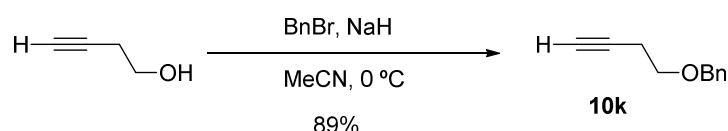


Figura 3.1

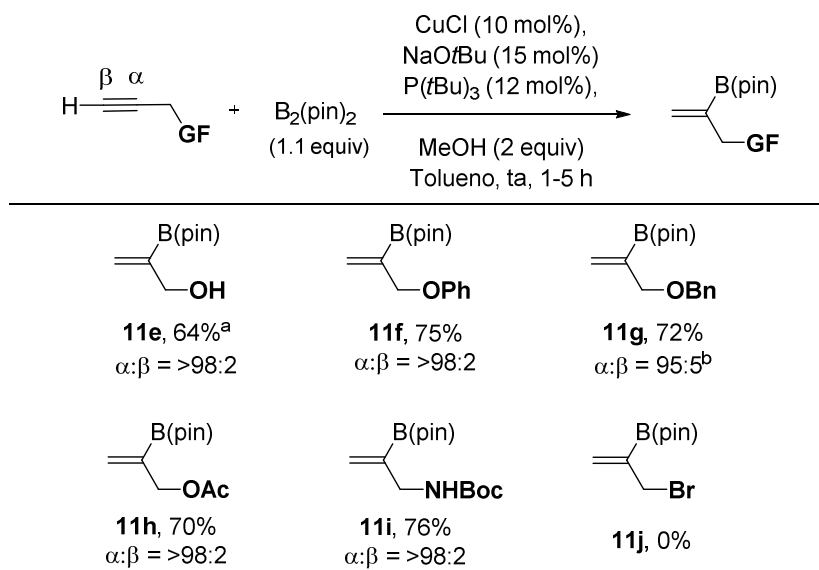
De todos estos sustratos, el único que no era asequible a partir de casas comerciales fue el éter homopropargílico **10k**, cuya preparación se llevó a cabo mediante la protección del 3-butanol con bromuro de bencilo en condiciones estándar (Esquema 3.32).



Esquema 3.32

A continuación, estos sustratos se examinaron en la reacción de borilación (Esquema 3.33). Los derivados propargílicos oxigenados demostraron ser sustratos muy adecuados, lo que es muy interesante dada la amplia disponibilidad de alcoholes propargílicos y la gran utilidad sintética de los alcoholes alílicos que resultan de la reacción. El alcohol propargílico libre **10e** se transformó limpiamente y con completo regiocontrol en el correspondiente vinilboronato **11e**, portador de un grupo –OH alílico, si bien con un rendimiento algo inferior (64%). Debido a la presencia de un grupo prótico (-OH) en el sustrato, en este caso no fue necesaria la adición de MeOH a la mezcla de reacción. La borilación de los correspondientes éteres aromáticos (OPh, **10f**) o alifáticos (OBn, **10g**) condujo a los correspondientes vinilboronatos con buenos rendimientos (**11f** y **11g**, 75% y 72% respectivamente) y completa regioselectividad. Incluso el acetato propargílico **10h**, susceptible de sufrir eliminación del grupo OAc, proporcionó exclusivamente el vinil boronato acetoxilado **11h** sin que se detectaran subproductos de naturaleza alénica

o productos de descomposición en la mezcla de reacción.¹⁷² No ocurrió lo mismo con el bromuro propargílico **10j**, cuya reacción de borilación dio lugar a una mezcla compleja de productos. Esta tendencia general en términos de elevada reactividad y completo regiocontrol se observó igualmente en sustratos nitrogendos como la propargilamina N-Boc **10i**, (producto **11i**, 76%, $\alpha:\beta = >98:2$).



^a La reacción se llevó a cabo en ausencia de metanol. ^b Rendimiento aislado de la mezcla de regioisómeros.

Esquema 3.33

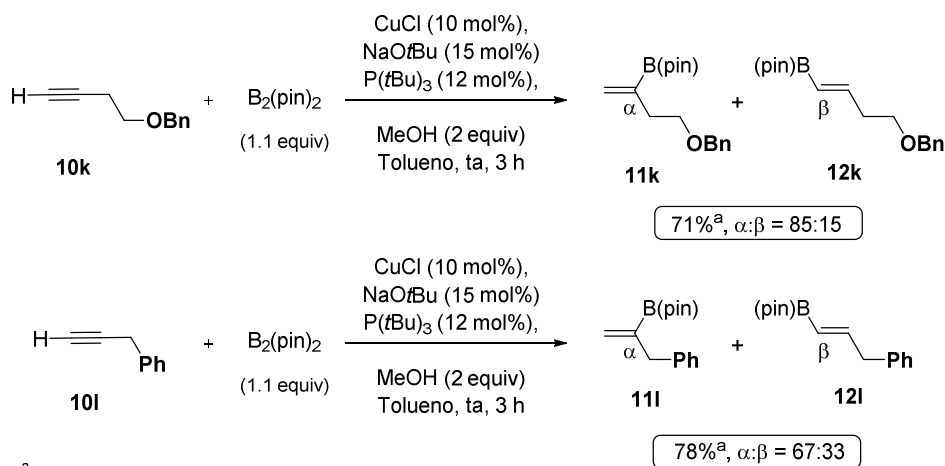
Para comprobar si la presencia de un heteroátomo polar en la posición propargílica era responsable del control de la regioselectividad realizamos experimentos control con los sustratos **10k** y **10l**. El primero de ellos posee un sustituyente polar (OBn) una posición más alejada del triple enlace, mientras que el segundo carece de un heteroátomo polar (Esquema 3.34). Es importante destacar que ambos compuestos mostraron una elevada reactividad en las condiciones optimizadas, completándose las reacciones en 3

¹⁷² Para la formación de alenilboronatos mediante la borilación catalizada por cobre de propargil carbonatos, véase: H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15774.

Capítulo 3

horas a temperatura ambiente para dar lugar a los correspondientes productos de borilación con rendimientos en torno al 70%. Sin embargo, la ausencia del grupo director propargílico afectó significativamente a la regioselectividad del proceso.

El incremento de la distancia del grupo benciloxi con respecto al triple enlace provocó una importante erosión de la regioselectividad hasta niveles poco prácticos desde un punto de vista sintético (sustrato **10k**, 71%, $\alpha:\beta = 85 : 15$, mezcla inseparable de regioisómeros). Esta pérdida de regiocontrol resultó mucho más acusada en el caso del sustrato **10l** ($\alpha:\beta = 67 : 33$), sugiriendo igualmente la importancia de un grupo funcional basado en heteroátomo de N, O, S para un control eficaz de la regioselectividad.



Esquema 3.34

La extensión del alcance estructural de la reacción a alquinos terminales ramificados en la posición propargílica, es decir, con un sustituyente adicional en dicha posición, resultaba muy atractivo ya que los vinilboronatos resultantes son difíciles de sintetizar por otras rutas. Por otra parte, hasta donde nosotros conocemos, la borilación regiocontrolada anti-Markovnikov (α -borilación) de este tipo de sustratos no se encuentra documentada en la bibliografía. Muy posiblemente, el aumento del impedimento estérico que introduce la presencia del grupo adicional en la posición

contigua al sitio de borilación puede explicar que ni siquiera el sistema catalítico de Hoveyda haya demostrado ser eficaz con este tipo de sustratos.

Con este objetivo, nos planteamos explorar los sustratos que se recogen en la Figura 3.2. La síntesis de los compuestos **10m**, **10p**, **10t** y **10w** no fue necesaria puesto que se encontraban disponibles comercialmente.

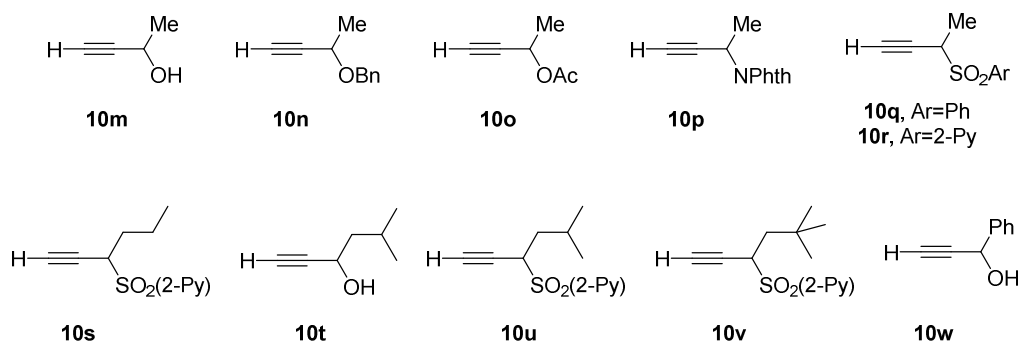
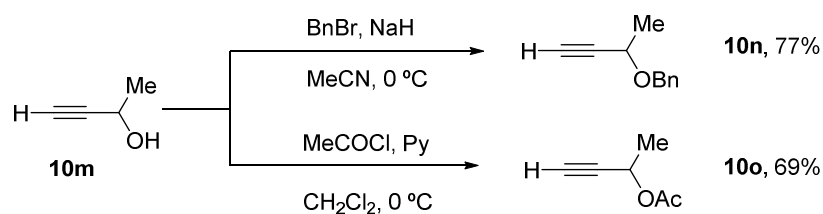


Figura 3.2

Los derivados oxigenados **10n** y **10o** fueron sintetizados a partir del correspondiente alcohol libre **10m** mediante una sencilla reacción de bencilación o acilación respectivamente, obteniéndose ambos productos con buenos rendimientos (Esquema 3.35).

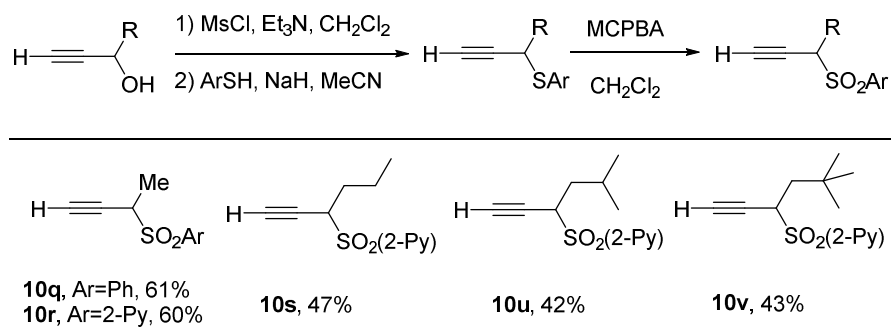


Esquema 3.35

Para la síntesis de las propargil sulfonas sustituidas en posición propargílica, la ruta sintética consistió en una mesilación inicial del correspondiente alcohol propargílico, seguido de una sustitución nucleófila del grupo mesilato con la sal sódica del tiofenol o

Capítulo 3

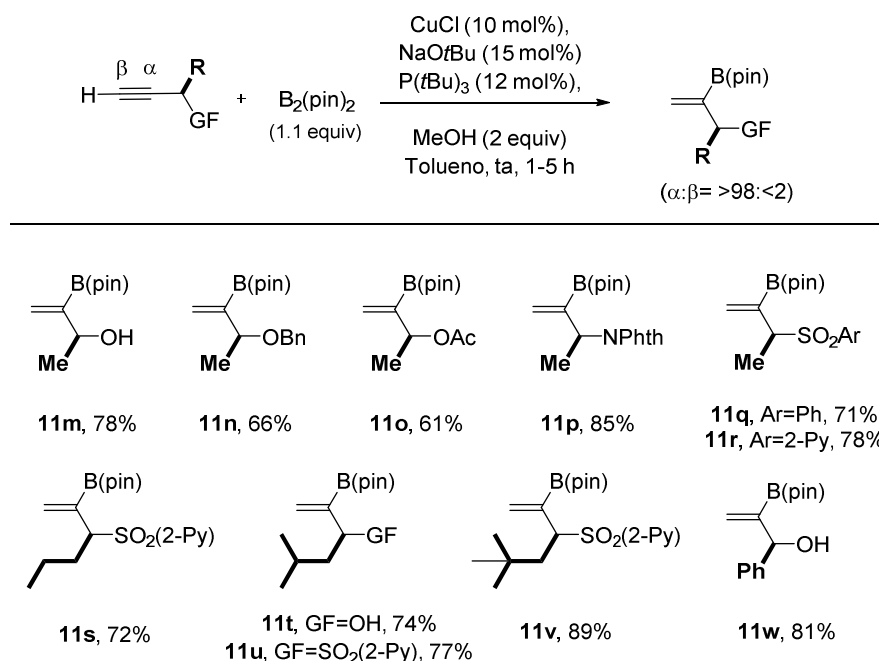
de la 2-mercaptopiridina para conducir al correspondiente tioéter. Finalmente, la oxidación de este intermedio tioéter con MCPBA (2 equivalentes) proporcionó limpiamente las sulfonas deseadas **10q-s**, **10u** y **10v** (Esquema 3.36).¹⁷³



Esquema 3.36

Una vez obtenidos los alquinos de partida, éstos se sometieron a la reacción de borilación catalítica (Esquema 3.37). Observamos gratamente que nuestro método no se veía afectado por el aumento de demanda estérica debido a la sustitución propargílica (R). En todos los casos estudiados se observó conversión completa en menos de 5 horas de reacción y completa α -regioselectividad (superior al 98%), aislándose los correspondientes vinilboronatos con buenos rendimientos. La presencia de un sustituyente metilo (R = Me) en alquinos diferentemente funcionalizados no produjo ningún efecto negativo apreciable (productos **11m-r**, 61-85%). Sustituyentes con una mayor demanda estérica tales como n-propilo (**11s**), isobutilo (**11t**, **11u**) o 2,2dimetilpropilo (**11v**) fueron igualmente tolerados con un mínimo impacto en la reactividad (72-89%). Grupos aromáticos como un grupo fenilo (R = Ph) resultaron también compatibles con el método (producto **11w**, 81%)

¹⁷³ Inicialmente, se empleó Et₃N en CH₂Cl₂ para el desplazamiento del grupo mesilato por el tiol correspondiente, sin embargo, tanto la reacción a temperatura ambiente como a reflujo no tuvo éxito, observándose rendimientos muy bajos y recuperando los productos de partida intactos. Decidimos entonces llevar a cabo la reacción empleando la sal sódica del tiol en CH₂Cl₂, obteniendo unos rendimientos en torno al 40-50%. Finalmente, la reacción alcanzó conversión total al sustituir este disolvente por MeCN.

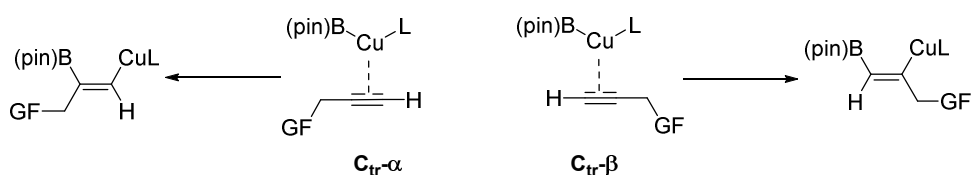


Esquema 3.37

3.3.1.4- Interpretación mecanística, estudios de deuteración

El grupo de Hoveyda había llevado a cabo estudios mecanísticos, basados fundamentalmente en cálculos teóricos de su reacción de borilación de derivados de aminas y alcoholes propargílicos catalizado por complejos boril-cobre estabilizados por ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHC). Estos estudios sugerían que la coordinación del complejo NHC-Cu-B(pin) al alquino terminal (antes de producirse la adición *syn* al alquino) era la etapa limitante de la velocidad y determinante de la regioquímica de la adición. Esta coordinación del complejo de Cu al alquino puede conducir a dos complejos trigonales (**C_{tr}**) estereoisómeros diferentes (**C_{tr-α}** y **C_{tr-β}**), cada uno de ellos dando lugar a un vinilboronato regioisómero (α o β respectivamente, Esquema 3.38)

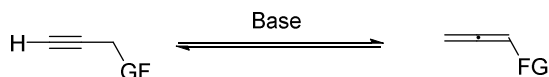
Capítulo 3



Esquema 3.38

Los autores sugirieron que la elevada α -selectividad en el proceso de borilación es el resultado de un balance muy sutil entre las propiedades electrónicas y estéricas tanto del alquino como del ligando.¹⁶³ Dado que el ligando NHC usado en sus reacciones (IMes, véase Esquema 3.22) posee unas propiedades estéricas y una capacidad σ -dadora de electrones sobre el centro metálico similares al ligando fosfina empleado en nuestros experimentos $[P(tBu)_3]$,¹⁷⁴ podría plantearse un escenario mecanístico similar para ambos sistemas catalíticos.

La acidez del hidrógeno acetilénico del alquino terminal nos hizo plantearnos la posibilidad de que pudieran participar especies de tipo alquínico-Cu ($R\equiv Cu$) en el curso de la reacción. Igualmente, tampoco podía descartarse una equilibración alquino-aleno en el medio de reacción promovida por la base, en cuyo caso habría que tener en cuenta la posibilidad de que fuera el aleno la especie catalítica (Esquema 3.39).

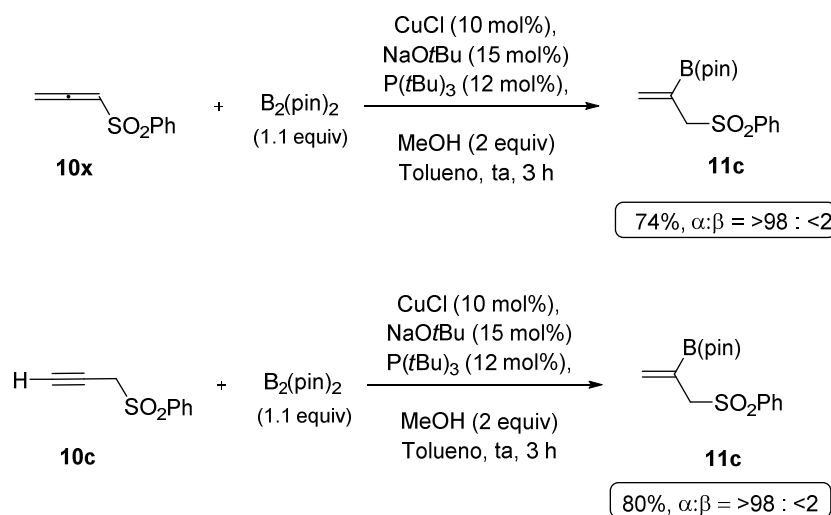


Esquema 3.39

Intrigados por estas alternativas, ninguna de las cuales había sido contemplada en los estudios mecanísticos publicados por Hoveyda, decidimos realizar algunos experimentos que pudiesen arrojar luz sobre el curso de la reacción. En primer lugar, decidimos

¹⁷⁴ El parámetro electrónico de Tolman y el porcentaje de volumen ocupado por un ligando dentro de la potencial esfera de coordinación del metal ($\%V_{bur}$), parámetros utilizados para cuantificar las propiedades σ -donadoras y el volumen estérico de un ligando respectivamente, presentan valores similares para ambos ligandos: J. Balogh, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Organometallics* **2012**, 31, 3259.

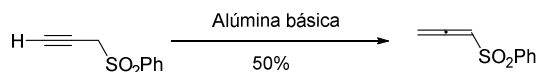
someter la alenil fenil sulfona **10x**¹⁷⁵ a la reacción de borilación con B₂(pin)₂ en las condiciones optimizadas. Como puede observarse en el Esquema 3.40, este sustrato proporcionó un resultado prácticamente idéntico al obtenido previamente a partir de la fenil propargil sulfona **10c** (incluido en el esquema para su fácil comparación)



Esquema 3.40

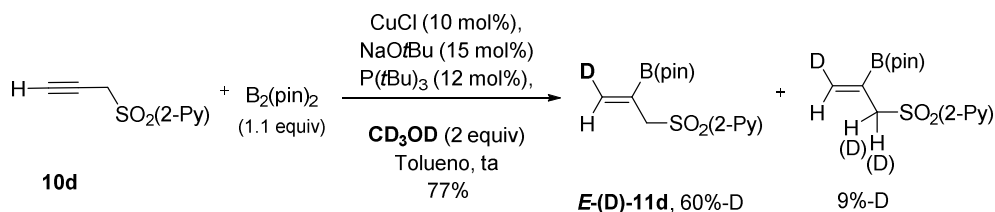
Este resultado nos animó a realizar ensayos de deuteración. La reacción de borilación de la propargil sulfona **10d** empleando metanol deuterado (CD₃OD) condujo a la formación exclusiva del vinilboronato deuterado de configuración *E* [(*E*)-(D)-**11d**], que se aisló con un 77% de rendimiento (Esquema 3.41). El nivel de deuteración relativamente bajo en posición vinílica (60%-D) puede ser debido a la acidez de los hidrógenos en α al grupo sulfonilo, cuya desprotonación por el ión metóxido podría causar un intercambio CD₃OD \leftrightarrow CD₃OH. En concordancia con esta hipótesis, se

¹⁷⁵ Este sustrato se prepara fácilmente mediante tratamiento de la fenil propargil sulfona con alúmina básica:



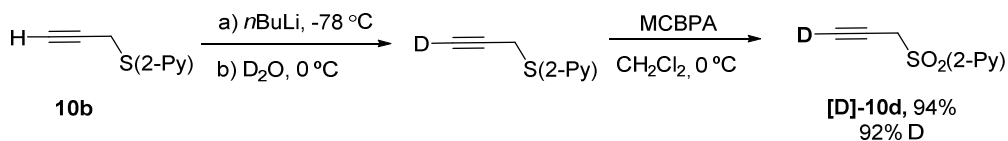
Capítulo 3

observó un 9% de deuteración en la posición α con respecto al grupo sulfonilo del vinilboronato resultante.



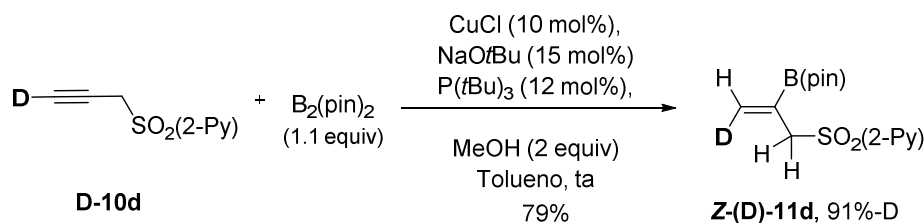
Esquema 3.41

Por otra parte, la borilación de la misma propargil sulfona deuterada en posición terminal (**D-10d**) debería proporcionar información complementaria muy útil. Dicho sustrato se preparó partiendo del 2-piridil propargil tioéter (**10b**) mediante una secuencia de dos etapas consistente en la desprotonación de la posición acetilénica con $n\text{BuLi}$ seguida de deuteración con D_2O a baja temperatura y una posterior oxidación del tioéter a sulfona con ácido meta-cloroperbenzoico (Esquema 3.42). Se obtuvo así la propargil sulfona deseada con buen rendimiento global y con un 92% de incorporación de deuterio.



Esquema 3.42

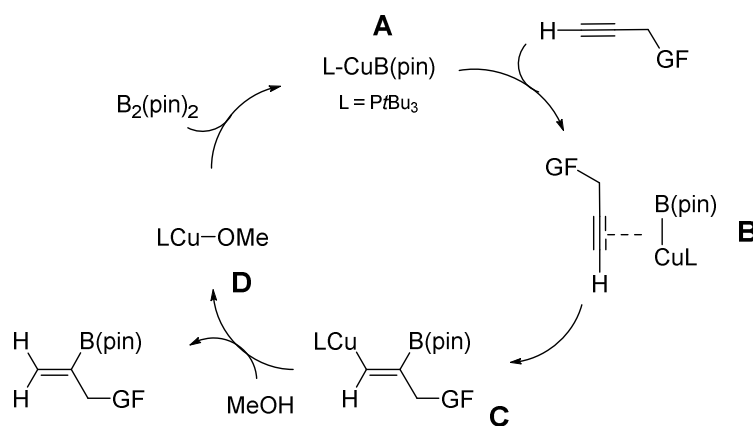
La reacción de borilación de la propargil sulfona **D-10d** en las condiciones estándar (usando MeOH) condujo limpiamente al vinilboronato deuterado de configuración Z con un 91% de deuteración [**(Z)-(D)-11d**], 79% de rendimiento], sin que se detectaran trazas del vinilboronato diastereoisómero de configuración E (Esquema 3.43).



Esquema 3.43

La estereoespecificidad observada en estos experimentos sugiere que la reacción no transcurre a través de intermedios de tipo $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$ o aleno. El resultado obtenido con la alenil fenil sulfona (**10x**, Esquema 3.40) parece indicar que el aleno se isomeriza rápidamente al correspondiente alquino (fenil propargil sulfona, **10c**), estando este equilibrio muy desplazado hacia este último, que sería la especie reactiva. Otra posibilidad no descartable es que el alquino **10c** y el aleno **10x** evolucionen separadamente para dar el mismo vinilboronato final **11c**.

Los experimentos de deutерación realizados son consistentes con una adición *syn* del complejo $\text{LCu}-\text{B}(\text{pin})$ al alquino. En el Esquema 3.44 se muestra un ciclo catalítico muy simplificado que justifica los resultados obtenidos. La formación del enlace B-C tendría lugar en la esfera de coordinación del complejo (**B**) tras producirse la coordinación del complejo $\text{LCu}-\text{B}(\text{pin})$ (**A**) al alquino con la orientación adecuada. La inserción *syn* del triple enlace conduce a un complejo intermedio vinil-cobre (**C**) que sufre metanolisis con el metanol presente en el medio, liberando el producto de borilación y metóxido de cobre (**D**). Finalmente, este alcóxido de cobre reacciona con una nueva molécula de $\text{B}_2(\text{pin})_2$ para regenerar la especie catalíticamente activa (**A**) mediante un proceso de transmetalación que cierra el ciclo catalítico.



Esquema 3.44

3.3.1.5- Estudios de escalado y disminución de la carga catalítica

Desde un punto de vista de tipo práctico, la reacción de borilación representa un protocolo de extrema sencillez debido a la relativa estabilidad de los reactivos utilizados y a la facilidad operacional del proceso. Para que la reacción tuviese una mayor robustez desde el punto de vista sintético, era importante mantener los excelentes niveles de reactividad y selectividad observados al escalar la reacción. Al emplear cantidades mucho mayores de reactivos, esto nos permitió disminuir la carga catalítica de metal, antes limitada por el error de pesada (las reacciones descritas anteriormente se han efectuado de manera rutinaria a escala 0.26 mmol, requiriendo una cantidad de $CuCl$ de 2.6 mg, 0.026 mmol).

Realizamos un estudio simultáneo de escalado y disminución de carga catalítica empleando la 2-piridil propargil sulfona **10d** como sustrato modelo (Tabla 3.3). El estudio demostró que la borilación pudo llevarse a cabo empleando cantidades de sustrato superiores a 40 veces las de rutina, permitiendo a su vez una disminución de la

carga de metal por debajo del 1 mol% sin observarse una erosión notable de la reactividad o regioselectividad del proceso (entradas 1-4).¹⁷⁶

Tabla 3.3: Estudios de escalado y disminución de la carga catalítica sobre el sustrato **10d**

$$\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{SO}_2(2\text{-Py}) + \text{B}_2(\text{pin})_2 \xrightarrow[\text{MeOH (2 equiv), Toluene, 0 }^\circ\text{C a ta, 3 h}]{\text{CuCl (x mol\%), NaOtBu (y mol\%), P(tBu)}_3 \text{ (z mol\%)}} \text{H}_2\text{C=CH-CH}_2\text{SO}_2(2\text{-Py)}\text{B(pin)}$$

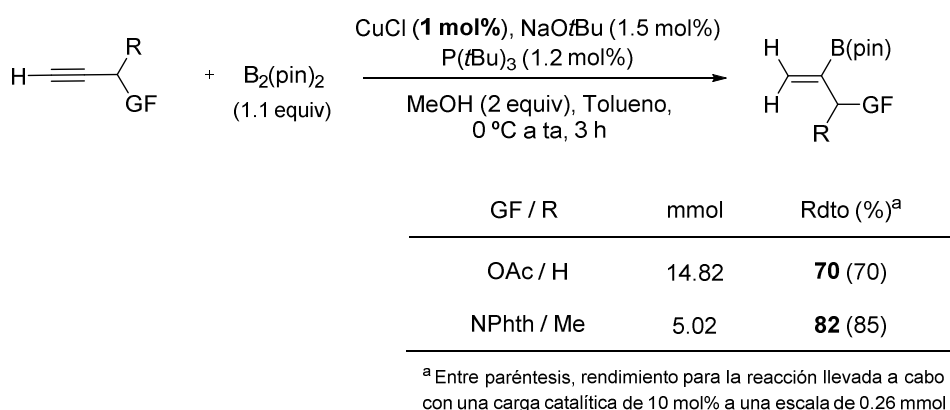
10d **11d**

Entrada	10d (mmol)	CuCl (x)	NaOtBu (y)	P(<i>t</i> Bu) ₃ (z)	Rdto (%)
1	8.28	10 mol%	15 mol%	12 mol%	77
2	2.76	3 mol%	4.5 mol%	3.6 mol%	75
3	5.68	1 mol%	1.5 mol%	1.2 mol%	74
4	11.04	0.5 mol%	0.75 mol%	0.6 mol%	74

Adicionalmente, se llevó a cabo la borilación del propargil acetato **10h** a una escala próxima a 60 veces la de rutina (14.82 mmol) empleando una carga catalítica de 1 mol%, así como sobre la propargil ftalamida **10p**, con un resto metilo en posición propargílica (R = Me) (Esquema 3.45). Los resultados obtenidos reflejaron un excelente comportamiento del sistema catalítico al no observarse una pérdida apreciable de reactividad ni regioselectividad con respecto a los niveles observados en la borilación de los mismos sustratos empleando una carga catalítica del 10 mol% a una escala de 0.26 mmol (incluido en el esquema para facilitar la comparación).

¹⁷⁶ Es necesario indicar que la adición de metanol sobre la mezcla de reacción a escalas superiores a la de rutina demostró ser altamente exotérmica, por lo que fue necesario enfriar previamente la mezcla de reacción a 0 °C con un baño de hielo.

Capítulo 3

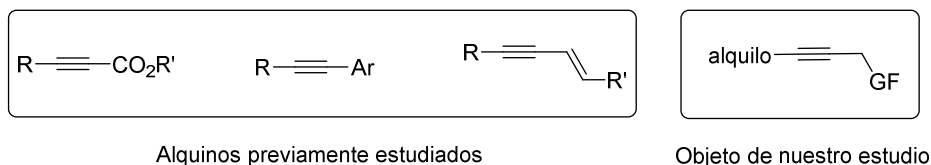


Esquema 3.45

3.3.2- Borilación regioselectiva de alquinos internos

Una vez alcanzado nuestro primer objetivo de desarrollar un método catalítico de hidroboración de alquinos terminales con la regioselectividad opuesta a la tradicionalmente observada anti-Markovnikov, nos preguntamos si este método podría extenderse a la borilación regiocontrolada de alquinos internos no simétricos. Sin embargo, como se ha comentado en la introducción del presente capítulo, estos sustratos presentan una reactividad muy inferior, sin olvidar que el control de la regioselectividad supone un importante desafío cuando no existe una fuerte diferenciación estérica o electrónica entre los dos carbonos acetilénicos. De hecho, es importante destacar en este punto que hasta la fecha sólo se había logrado un elevado regiocontrol en la metalación (incluyendo borilación) de alquinos de tipo ésteres α,β -acetilénicos, 1-aril-1-alquinos o eninos conjugados, mientras que los dialquil-alquinos generalmente conducen a mezclas inseparables de regioisómeros (Esquema 3.46).¹⁷⁷

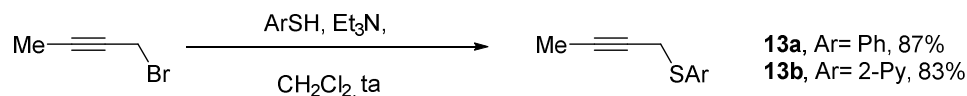
¹⁷⁷ Recientemente se ha descrito una reacción de poliborilación catalizada por Cu^{I} sobre alquinos internos con sustitución dialquímica empleando reactivos de diboro. Sin embargo, esta metodología no permite la obtención de los correspondientes vinilboronatos monoborilados: H. Yoshida, S. Kawashima, Y. Takemoto, K. Okada, J. Ohshita, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 235.



Esquema 3.46

3.3.2.1- Influencia del ligando en la borilación de 2-butilil aril tioéteres

Dada la demostrada influencia del ligando en la reactividad y regioselectividad del proceso de borilación, nos pareció pertinente iniciar nuestra investigación con este tipo particular de sustratos estudiando el efecto del ligando. Por analogía con el estudio de optimización realizado en el caso de los alquinos terminales, elegimos como sustratos modelo el 2-butilil fenil tioéter **13a** y el 2-butilil 2-piridil tioéter **13b**. El acceso a ambos sustratos resultó muy sencillo a partir del 1-bromo-2-butino mediante sustitución nucleófila con el correspondiente tiol en condiciones básicas (Esquema 3.47). Ambos productos resultaron estables y pudieron aislarse con buen rendimiento tras cromatografía en columna.



Esquema 3.47

Los resultados de efectuar un barrido de ligandos en la reacción de borilación catalizada por cobre de los tioéteres propargílicos **13a** y **13b** se recogen de forma conjunta en la Tabla 3.4. En la mayoría de los casos examinados se observó un comportamiento muy similar en ambos sustratos, al igual que ocurriera anteriormente en el estudio de los alquinos terminales. En ausencia de ligando se observó una reactividad muy baja (15% y 7% de conversión) si bien pudo determinarse una elevada selectividad β en el caso del sustrato más reactivo **13a** (entrada 1). Típicos ligandos de naturaleza difosfina empleados en procesos de borilación como Xantphos, dppf o *rac*-BINAP resultaron totalmente ineficaces (entradas 2-4) a excepción de la reacción del 2-piridil

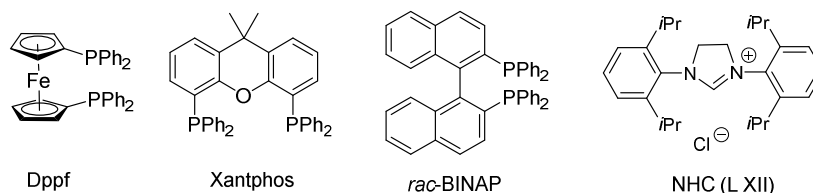
Capítulo 3

tioéter **13b** en presencia de Xantphos, que condujo al producto de borilación con una modesta conversión pero completa β -regioselectividad (entrada 4). Una triarilfosfina monodentada como la PPh_3 indujo borilación en la posición β con elevada regioselectividad ($\alpha:\beta = <2 : >98$) pero con un nivel de conversión poco práctico (50% y 15% respectivamente, entrada 5). Para nuestra satisfacción, el problema de la reactividad se solucionó empleando la trialquilfosfina voluminosa $\text{P}(\text{Cy})_3$, conduciendo a una conversión completa tras 2 horas de reacción a temperatura ambiente, manteniendo el nivel excelente de regioselectividad en favor del vinilboronato β ($\alpha:\beta = <2 : >98$, entrada 6), aislándose los productos de borilación **15a** y **15b** con unos rendimientos tras columna cromatográfica del 76% y 82% respectivamente. En cambio, el ligando $\text{P}(t\text{Bu})_3$, de mayor impedimento estérico y que había resultado óptimo en la borilación de olefinas terminales, resultó en este caso menos reactivo (60% y 70% conversión para los sustratos **13a** y **13b** respectivamente) ofreciendo además una menor regioselectividad ($\alpha:\beta = 25 : 75$ y $38 : 62$ respectivamente). Asimismo, el empleo de ligandos monodentados no basados en una coordinación al fósforo, como por ejemplo el ligando de tipo NHC dio lugar al producto de β -borilación con excelente regioselectividad pero con niveles de conversión muy pobres (25%, $\alpha:\beta = <2 : >98$, sustrato **13b**, entrada 8).

Tabla 3.4: Influencia del ligando en la borilación de los sustratos modelo **13a** y **13b**

$ \begin{array}{c} \beta \quad \alpha \\ \text{Me} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SAr} \\ \text{13a, Ar=Ph} \\ \text{13b, Ar=2-Py} \end{array} + \text{B}_2(\text{pin})_2 \text{ (1.1 equiv)} \xrightarrow[\text{MeOH (2 equiv), Tolueno, ta, 14 h}]{\text{CuCl (10 mol\%), NaOtBu (15 mol\%), L (12 mol\%)}} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{B(pin)} \\ \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SAr} \\ \text{Me} \end{array} + \begin{array}{c} (\text{pin})\text{B} \quad \text{H} \\ \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SAr} \\ \text{Me} \end{array} $					
$ \begin{array}{c} \text{14a } (\alpha), \text{ Ar=Ph} \\ \text{14b } (\alpha), \text{ Ar=2-Py} \end{array} + \begin{array}{c} \text{15a } (\beta), \text{ Ar=Ph} \\ \text{15b } (\beta), \text{ Ar=2-Py} \end{array} $					
Entrada	Ligando (L)	Ar = Ph		Ar = 2-Py	
		Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b	Conv (%) ^a	Ratio $\alpha:\beta$ ^b
1	--	15	<2 : >98	7 ^c	--
2	dppf	<2 ^c	--	<2 ^c	--
3	<i>rac</i> -BINAP	<2 ^c	--	<2 ^c	--
4	Xantphos	<2 ^c	--	20	<2 : >98
5	PPh ₃	50	<2 : >98	15	<2 : >98
6 ^d	P(Cy) ₃	>98 (76) ^e	<2 : >98	>98 (82) ^e	<2 : >98
7	P(<i>t</i> Bu) ₃	60	25 : 75	70	38 : 62
8	NHC (L XII)	--	--	25	<2 : >98

^aValores de conversión analizados mediante ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^cProducto de partida recuperado. ^dTiempo de reacción: 2h. ^eEntre paréntesis, rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica.



3.3.2.2- Evaluación del efecto director de grupos funcionales en la posición propargílica

Una vez superados los problemas de reactividad y control de la regioselectividad en los tioéteres propargílicos **13a** y **13b**, nos preguntamos si este efecto director podría extenderse a otros grupos funcionales al igual que ocurrió en el caso de alquinos terminales. Para comprobar la versatilidad del sustrato en cuanto a la función propargílica decidimos examinar una gran variedad de grupos de azufre (sulfonas **13c** y **13d**), grupos oxigenados (alcohol libre **13e**, éteres **13f,g**, sililéteres **13h,i** y acetato **13j**) y grupos nitrogenados (tosilamina **13k**), con muy variadas propiedades estéricas y electrónicas. Con la intención de evaluar exclusivamente el efecto del grupo funcional, todos estos sustratos se encuentran sustituidos por un grupo 2-butinilo. Asimismo, elegimos como sustratos control el derivado homopropargílico **13l**, con una función benciloxi una posición más alejada del triple enlace, y los dialquilalquinos 2-pentino (**13m**) y 3-heptino (**13n**), carentes de grupo funcional polar y con distinta diferenciación estérica entre los sustituyentes alquilo en los carbonos acetilénicos. La Figura 3.3 recoge todas las estructuras elegidas para la realización de este estudio.

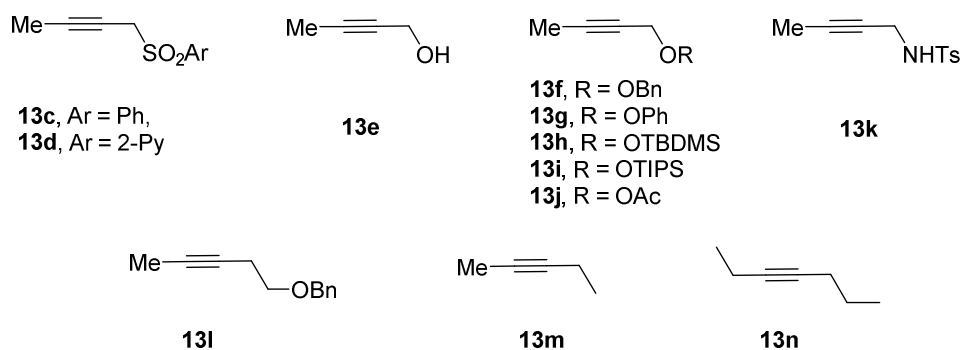
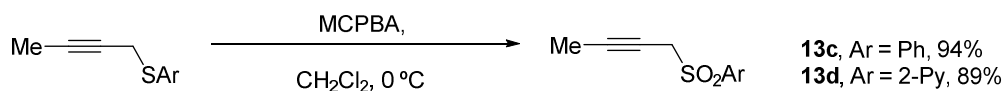


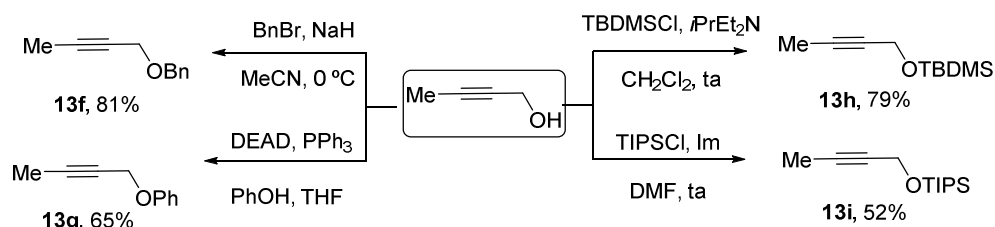
Figura 3.3

La síntesis de las sulfonas **13c** y **13d** se completó fácilmente mediante oxidación de los correspondientes tioéteres **13a** y **13b** con ácido meta-cloroperbenzoico, aislándose ambos como sólidos estables con buenos rendimientos tras purificación por columna cromatográfica (Esquema 3.48).



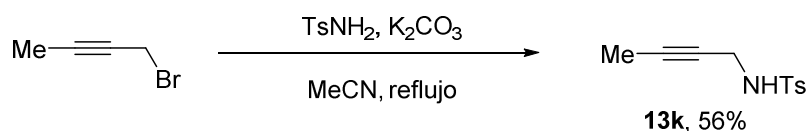
Esquema 3.48

El sustrato 2-butanol (**13e**) y el 2-butil acetato (**13j**) eran sustratos asequibles comercialmente. El resto de los derivados propargílicos oxigenados se prepararon a partir del alcohol libre 2-butanol (Esquema 3.49). El éter bencílico **13f** se formó mediante reacción del alcóxido de sodio (generado in situ por tratamiento con NaH) con bromuro de bencilo, mientras que la síntesis del éter aromático **13g** se llevó a cabo a través de una reacción de Mitsunobu. Los sililéteres **13h** y **13i** se aislaron tras una reacción estándar de O-sililación con los correspondientes cloruros de trialquilsililo en medio básico.



Esquema 3.49

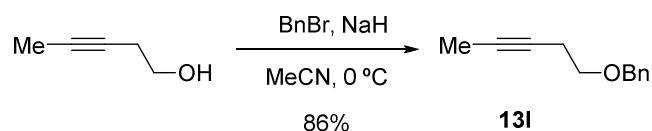
La preparación del derivado nitrogenado **13k** se realizó mediante un proceso de sustitución nucleófila del 1-bromo-2-butino con tosilamida en medio básico, aislándose la correspondiente N-tosil-2-butilamina con un rendimiento aceptable (56%, Esquema 3.50)



Esquema 3.50

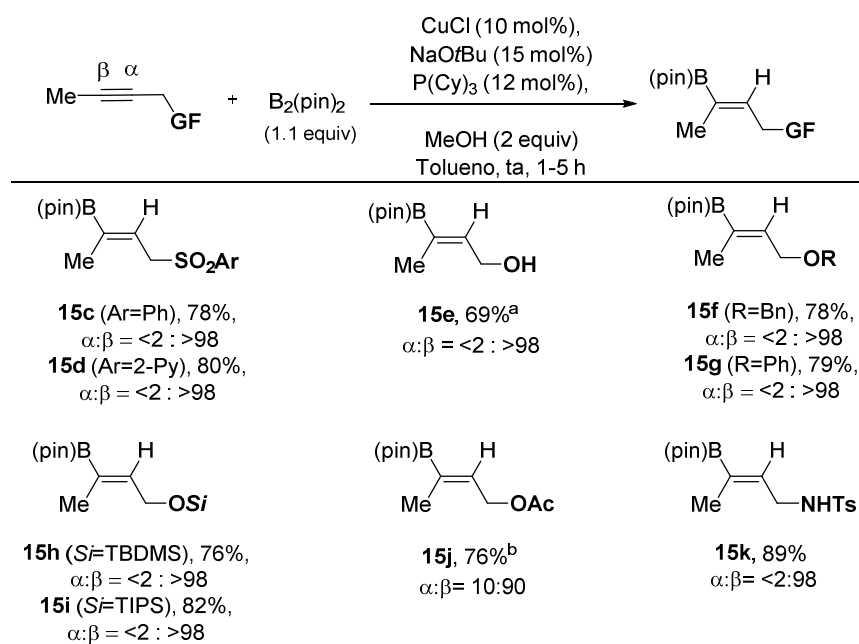
Capítulo 3

El sustrato homopropargílico **13l** se obtuvo por bencilación del 3-pentinol en condiciones idénticas a las utilizadas para la preparación del éter bencilico **13f** (Esquema 3.51)



Esquema 3.51

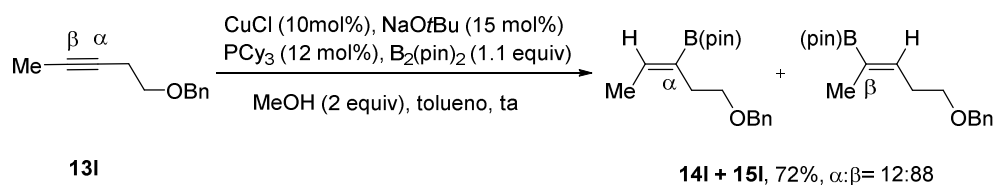
Una vez completada la síntesis de los sustratos de partida, los alquinos recogidos en la Figura 3.3 se sometieron a la reacción de borilación en las condiciones optimizadas. Como puede observarse en el Esquema 3.52 sustratos funcionalizados en la posición propargílica con grupos funcionales de azufre, oxígeno o nitrógeno proporcionaron de forma homogénea buena reactividad y un elevado regiocontrol (generalmente $\alpha:\beta = <2 : >98$). La presencia de grupos arilsulfonilo, incluyendo el grupo potencialmente coordinante SO₂(2-Py), no tuvo un impacto apreciable en la reactividad o regioselectividad con respecto a los valores proporcionados por los tioéteres **13a** y **13b**. el alcohol libre 2-butinol se transformó eficazmente en el β -vinilboronato **15e**, portador de un grupo hidroxilo en la posición alílica, si bien el rendimiento resultó ligeramente inferior al resto (69%). La borilación de una serie de derivados de este alcohol condujo a los correspondientes β -vinilboronatos con rendimientos razonables (70%-80%), con independencia de la naturaleza alquílica (OBn, **15f**), aromática (OPh, **15g**) o sililada (OSiR₃, **15h,i**) del sustituyente unido al oxígeno. Únicamente el alcohol acetilado proporcionó una regioselectividad ligeramente inferior ($\alpha:\beta = 10 : 90$, producto **15j**). Este buen comportamiento general se observó también en la propargilamina N-tosilada (**15k**, 89%, $\alpha:\beta = <2 : >98$). Estos resultados tan homogéneos con independencia del grupo funcional en posición propargílica sugieren que el origen de la regioselectividad observada no deriva de una coordinación directa de dicho grupo al metal.



^a La reacción se llevó a cabo en ausencia de metanol. ^b Rendimiento aislado del regioisómero β

Esquema 3.52

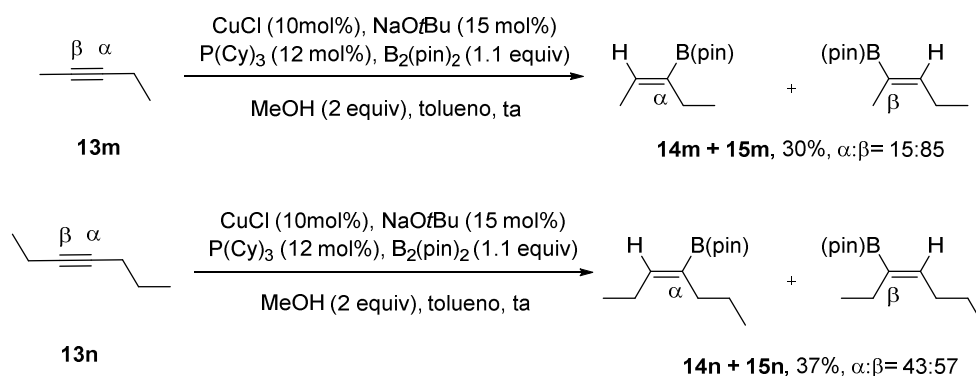
La reacción de borilación del derivado O-bencilado del 3-pentínol (**13l**), con la función oxigenada una posición más alejada del triple enlace, evidenció que esta mayor distancia del grupo controlador al sitio reactivo produjo un descenso apreciable de la regioselectividad (Esquema 3.53). Se aisló el vinilboronato correspondiente como una mezcla de regioisómeros $\alpha:\beta = 12 : 88$ que no pudo separarse por cromatografía en columna (**14l** + **15l**, 72% de rendimiento).



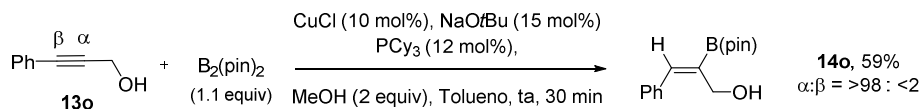
Esquema 3.53

Capítulo 3

Peores resultados se obtuvieron en la reacción con los alquinos no funcionalizados **13m** y **13n**, observándose un drástico descenso de la reactividad además de una erosión en la regioselectividad. Por ejemplo, la borilación del 2-pentino (**13m**) condujo a una mezcla inseparable $\alpha:\beta = 15 : 85$ del vinilboronato correspondiente, que se aisló con un pobre 30% de rendimiento (Esquema 3.54). La regioselectividad a favor del regioisómero β podría deberse a la diferenciación estérica entre los grupos Me y Et unidos a los carbonos acetilénicos, perdominando la borilación en el carbono menos impedido. En consonancia con esta hipótesis, la reacción del 3-heptino **13n**, con una menor discriminación estérica entre los grupos alquilo (Et y Pr) tuvo lugar con una regioselectividad muy pobre ($\alpha:\beta = 43 : 57$, mezcla inseparable de regioisómeros) y con un bajo rendimiento (37%), lo que impidió la asignación estructural de ambos regioisómeros de forma inequívoca.¹⁷⁸



¹⁷⁸ También llevamos a cabo la reacción de borilación de alquinos internos con sustitución arílica bajo nuestras condiciones de reacción. En concordancia con los resultados previamente descritos en la literatura (ref. 157-159) se observó una adición con completa α -regioselectividad:



A continuación, decidimos evaluar como variante estructural la incorporación de sustituyentes alquílicos en el carbono acetilénico diferentes de un grupo metilo, disminuyendo así la diferenciación estérica entre los dos carbonos del triple enlace. Para ello se prepararon los alquinos internos recogidos en la Figura 3.4.

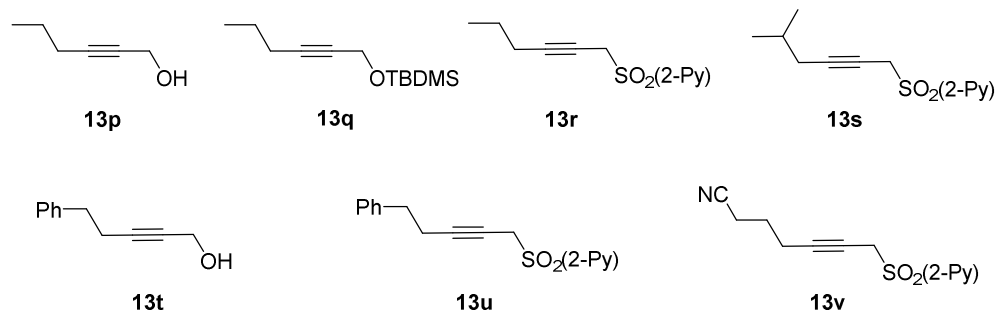
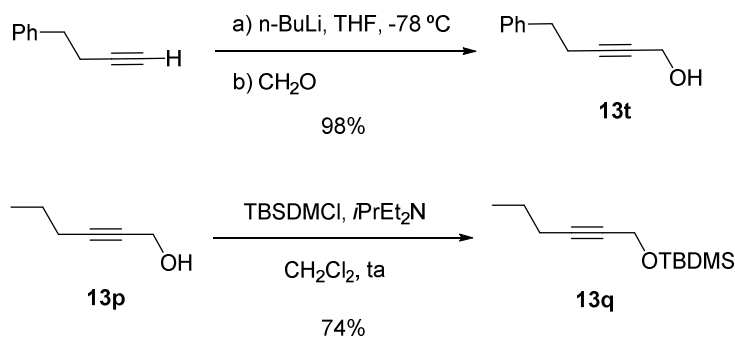


Figura 3.4

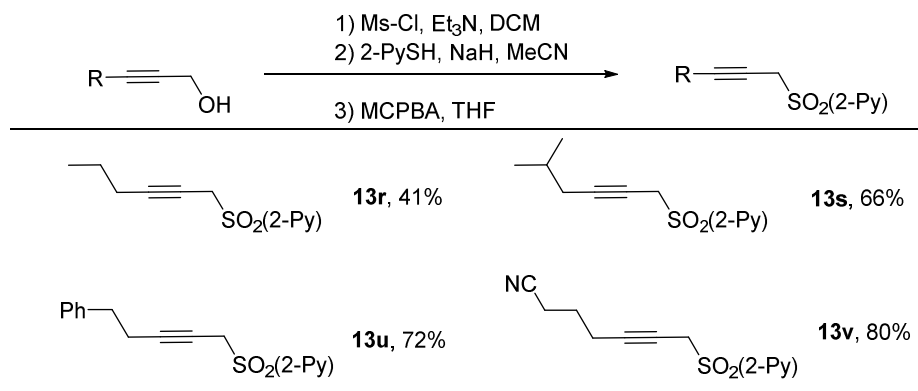
El alcohol propargílico **13t** se preparó por desprotonación del alquino terminal 3-butenilbenceno con n-BuLi a baja temperatura y captura del correspondiente anión con formaldehído con un rendimiento cuantitativo (Esquema 3.55). La sililación del 2-hexinol (**13p**), comercialmente asequible, con TBDMSCl en condiciones estándar condujo al correspondiente derivado protegido **13q** con buen rendimiento (74%).



Esquema 3.55

Capítulo 3

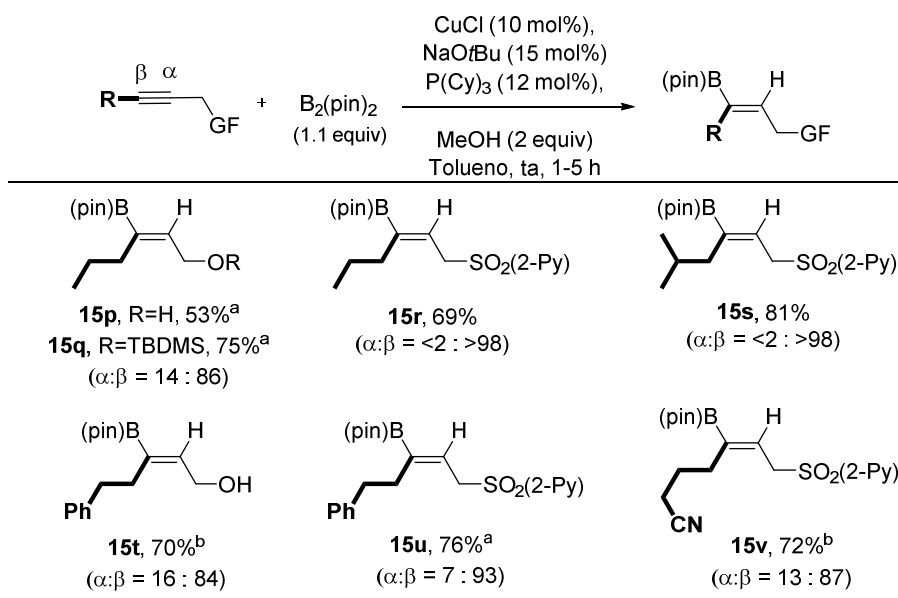
Resultaba muy interesante para transformaciones posteriores disponer de una serie de productos portadores de una función 2-piridilsulfona. Por este motivo se prepararon las propargilsulfonas **13r**, **13s**, **13u** y **13v** a partir de los correspondientes alcoholes propargílicos mediante una secuencia en tres etapas consistente en la conversión del hidroxilo en el mesilato, reacción de sustitución nucleófila con la sal sódica de la 2-mercaptopiridina y oxidación del tioéter correspondiente con ácido metacloroperbenzoico (Esquema 3.56).



Esquema 3.56

Los resultados de someter esta nueva serie de alquinos internos a las condiciones optimizadas de borilación se recogen en el Esquema 3.57 y demuestran una amplia tolerancia de la reacción a la presencia de sustituyentes alquílicos más voluminosos que un metilo (R = Me). Por ejemplo, la hidroboración formal de 2-hexinol y su derivado protegido OTBDMS (R = n-propilo) tuvo lugar con una β -regioselectividad algo inferior ($\alpha:\beta$ = 14 : 86 en ambos casos), aunque aceptable desde el punto de vista sintético. El vinilboronato hidroxilado **15p** se aisló regioisoméricamente puro tras separación cromatográfica con un 53% de rendimiento, mientras que el correspondiente derivado sililado **15q** se aisló con un 75% de rendimiento. La regioselectividad de la adición se restableció en niveles excelentes ($\alpha:\beta$ = <2 : >98) al reemplazar la función oxigenada por un grupo sulfona [SO₂(2-Py)], obteniéndose el vinilboronato sulfonilado **15r** con un 69%

de rendimiento y completo β -regiocontrol. La ramificación en la posición β de la cadena alquílica ($R = -iBu$) no tuvo ningún impacto negativo en la reactividad o regioselectividad de la borilación (producto **15s**, 81%, $\alpha:\beta = <2 : >98$). En cambio, un grupo fenetilo en la posición acetilénica ($R = -CH_2CH_2Ph$) produjo una caída de la regioselectividad. Aunque esta caída resultó ser bastante leve en el caso del 2piridil sulfonil derivado (producto **15u**, $\alpha:\beta = 7 : 93$, 76% de rendimiento en producto regioisoméricamente puro tras columna cromatográfica), fue bastante más acusada en el derivado hidroxilado (producto **15t**, $\alpha:\beta = 16 : 84$, 70% de rendimiento en la mezcla de regioisómeros). Finalmente, la cadena funcionalizada con un grupo cianopropilo ($R = -CH_2CH_2CH_2CN$) resultó también compatible, como lo demuestra la obtención del producto **15v** con un buen rendimiento (72%) y una β -regioselectividad aceptable ($\alpha:\beta = 13 : 87$).

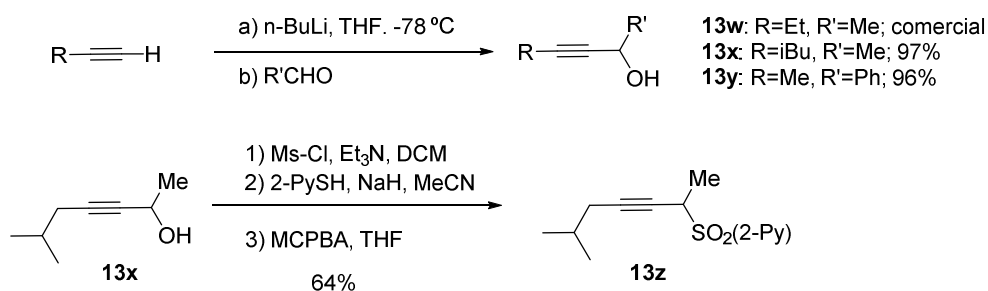


^aRendimiento aislado del regioisómero β tras columna cromatográfica. ^bRendimiento aislado de la mezcla de regioisómeros.

Esquema 3.57

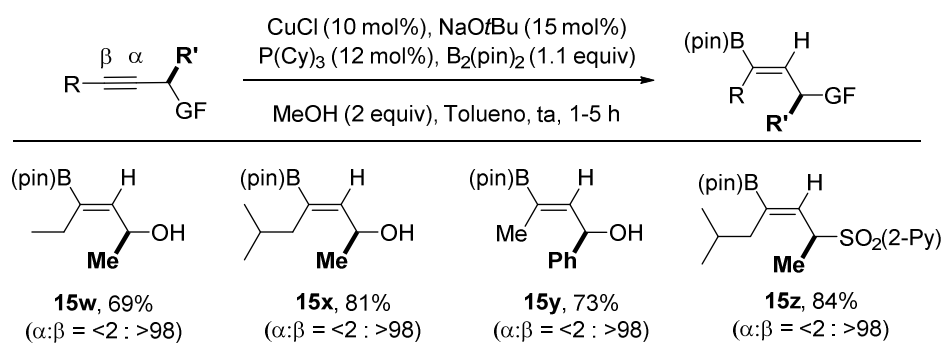
Capítulo 3

Para estudiar el efecto de la presencia de un sustituyente adicional en el carbono propargílico que soporta el grupo funcional, decidimos preparar los sustratos **13w-z** (Esquema 3.58). Los alcoholes secundarios **13x,y** se obtuvieron por reacción del acetiluro del correspondiente alquino terminal (generado in situ mediante adición de *n*-BuLi) con el aldehído deseado, mientras que el derivado **13w** fue adquirido comercialmente. La sulfona **13z** se generó a partir del alcohol **13x** tras su conversión en el correspondiente mesilato, desplazamiento del mismo con la sal sódica de la 2-mercaptopiridina y oxidación de la función tioéter a sulfona.



Esquema 3.58

Resultó muy grato observar que la reacción de borilación de los cuatro alquinos preparados transcurrió con buenos rendimientos (70%-80%) y con completo β -regiocontrol ($\alpha:\beta = <2 : >98$) tolerando tanto sustituyentes alquílicos como arílicos en la posición propargílica ($\text{R}' = \text{Ar}$ o alquilo, Esquema 3.59). Estos resultados ponen en relieve la escasa sensibilidad en términos de reactividad de nuestro sistema catalítico a efectos estéricos en posiciones próximas al centro de borilación, así como el papel modulador de la regioselectividad que desempeñan los efectos estéricos.



Esquema 3.59

3.3.2.3- Estudios de escalado y disminución de la carga catalítica

Para que la reacción tuviese una mayor robustez desde el punto de vista sintético, era importante mantener los excelentes niveles de reactividad y selectividad observados al escalar la reacción. Al emplear cantidades mucho mayores de reactivos, esto nos permitió disminuir la carga catalítica de metal, antes limitada por el error de pesada (las reacciones descritas anteriormente se han efectuado de manera rutinaria a escala 0.26 mmol, requiriendo una cantidad de CuCl de 2.6 mg, 0.026 mmol). Al igual que en el caso de la borilación de alquinos terminales, confirmamos que la reacción es igualmente efectiva incrementando hasta en 10 veces la escala de la misma. Esto se demostró en el caso de los productos **13b**, **13c**, **13d** y **13f** (Tabla 3.5)

Capítulo 3

Tabla 3.5: Estudios de escalado en la reacción de borilación de alquinos internos

$ \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{GF} \\ \xrightarrow[\text{MeOH (2 equiv), Tolueno, 0 }^{\circ}\text{C a ta, 2 h}]{\text{CuCl (10 mol\%), NaOtBu (15 mol\%)}, \text{P(Cy)}_3 \text{ (12 mol\%), B}_2\text{(pin)}_2 \text{ (1.1 equiv)}} \\ \text{(pin)B} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{H} \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{GF} \end{array} $			
Entrada	GF / R (sustrato)	Mmol	Rdto (%)
1	SO ₂ (2-py) / Me (13d)	3.07	74
2	SO ₂ Ph / Me (13c)	2.05	76
3	S(2-py) / Me (13b)	6.12	66
5	OBn / Me (13f)	2.50	85

Adicionalmente, empleando el derivado **13d** como sustrato modelo, encontramos que la carga catalítica podía reducirse a un 3 mol% manteniendo el mismo nivel de eficacia (Tabla 3 6).

Tabla 3 6: Estudio de la carga metálica en la reacción de borilación de alquinos internos

$ \begin{array}{c} \text{Me} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{SO}_2(2\text{-Py}) \\ \text{13d} \\ \xrightarrow[\text{MeOH (2 equiv), Tolueno, 0 }^{\circ}\text{C a ta, 2 h}]{\text{CuCl (x mol\%), NaOtBu (y mol\%)}, \text{P(Cy)}_3 \text{ (z mol\%)}, \text{B}_2\text{(pin)}_2 \text{ (1.1 equiv)}} \\ \text{(pin)B} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{H} \\ \text{Me} \quad \quad \quad \text{SO}_2(2\text{-Py}) \\ \text{15d} \end{array} $					
Entrada	Mmol	CuCl (x)	NaOtBu (y)	P(Cy) ₃ (z)	Rdto (%)
1	1.51	10 mol%	15 mol%	12 mol%	92
2	1.42	3 mol%	4.5 mol%	3.6 mol%	87
3	1.42	1 mol%	1.5 mol%	1.2 mol%	63

3.3.2.4- Interpretación mecanística, estudios teóricos computacionales

Con el propósito de estudiar de una manera profunda el origen de la regioselectividad en la reacción de borilación de alquinos internos, decidimos llevar a cabo un estudio teórico computacional en colaboración con el Dr. Diego Cárdenas y la Dra. Inés Alonso. Teniendo en cuenta el mecanismo de reacción aceptado, la formación del enlace C-B tiene lugar mediante inserción *syn* del alquino en el enlace Cu-B del complejo formado previamente por transmetalación. Por lo tanto, centramos nuestra atención en la modelización por cálculos DFT¹⁷⁹ de la etapa de borilcupración del compuesto 1-metoxi-2-butino por el complejo (pin)B-Cu-P(Cy)₃, sin introducir simplificación alguna en la estructura del ligando fosfina. La coordinación de este complejo al alquino da lugar a dos estructuras trigonales con diferente estereoisomería, **Ia** y **Ib** (Figura 3.5, por convenio se ha asignado el número 2 al carbono del triple enlace más próximo al metilo). El análisis de las estructuras optimizadas reveló que las distancias Cu-C(2) y Cu-C(3) son similares en el complejo **Ib**, a pesar de la naturaleza no simétrica del alquino (2.016 y 2.073 Å respectivamente). Sin embargo, la distancia Cu-C(2) es significativamente superior a Cu-C(3) en el complejo **Ia** (2.187 frente a 2.032 Å).

¹⁷⁹ Los cálculos fueron desarrollados empleando Gaussian 09 al nivel de teoría DFT utilizando el funcional híbrido M06 y el modelo CPCM para la optimización de las estructuras en tolueno. Se utilizó la base 6-31G(d) para los átomos de C, H, B, O, P así como la base LANL2DZ para el átomo de Cu. Las frecuencias se determinaron al mismo nivel de teoría para caracterizar los puntos estacionarios y la energía del punto cero (ZPE). Véase el *Anexo II* para obtener información complementaria.

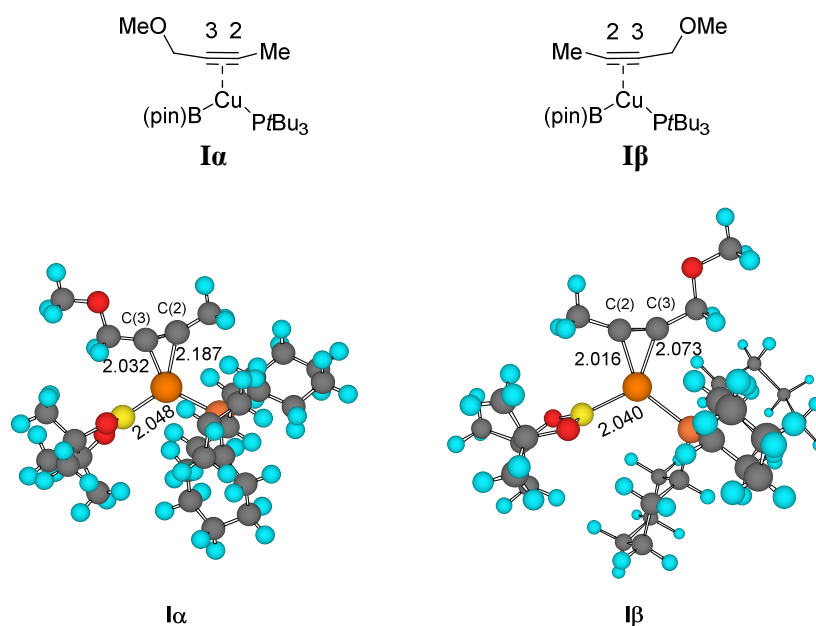
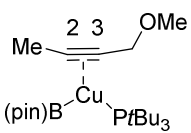
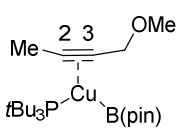


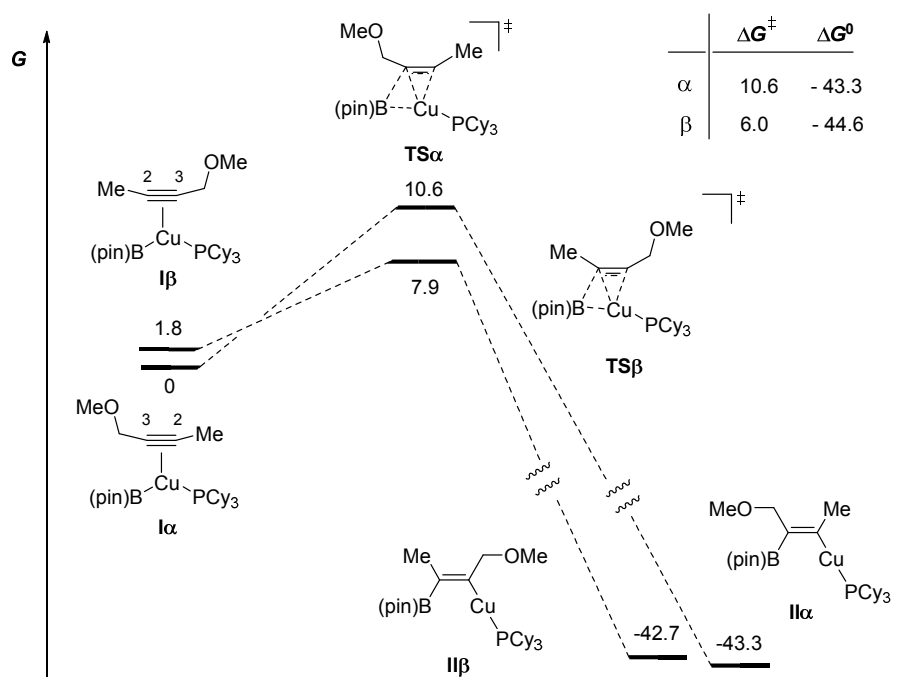
Figura 3.5

Además, un análisis de la carga natural (q_i) de los átomos C(2) y C(3) en las estructuras **Ia** y **Ib** indicó que C(2) presenta en ambas estructuras un valor más bajo que C(3) (más electrófilo), y que la diferencia cuantitativa entre ambos átomos es mayor en **Ib** ($\Delta q_{2-3} = 0.13$) que en **Ia** ($\Delta q_{2-3} = 0.04$). Esta superior diferencia de carga entre los dos átomos del triple enlace en el complejo **Ib** sugiere una mayor reactividad frente a la borilcupración para dar lugar al regioisómero de borilación en C(2), teniendo en cuenta que el átomo de boro presenta características nucleófilas (Tabla 3.7).

Tabla 3.7: Cargas naturales en el orbital de enlace NBO involucrado en la reacción para los carbonos del alquino

	 Iβ	 Iα
q_2	-0.05	-0.08
q_3	-0.18	-0.12
Δq_{2-3}	0.13	0.04

La localización de los estados de transición en la etapa de inserción del alquino en el enlace Cu-B para ambos complejos nos permitió conocer las energías de activación del proceso (Esquema 3.60). Tanto para el complejo **I α** como para el complejo **I β** , estas energías resultaron ser bajas ($\Delta G^\ddagger = 10.6$ y 6.1 kcalmol⁻¹ respectivamente) y están de acuerdo con los resultados de regioselectividad obtenidos experimentalmente, puesto que el estado de transición **TS β** es inferior en 2.7 kcalmol⁻¹ con respecto al **TS α** . Un análisis de la estructura del estado de transición indicó que el átomo de carbono que forma el enlace con el átomo de boro interacciona a su vez fuertemente con el centro metálico, encontrándose distancias de enlace Cu-C menores en el estado de transición que en el complejo inicial (Figura 3.6). Otra característica de ambos estados de transición es que la longitud del enlace C.B es mayor en el **TS β** (2.273 Å frente a 2.186 Å en **TS α**), debido a la formación de un estado de transición temprano.



Estructuras optimizadas en tolueno (M06/6-31G(d) (C,H,B,O,P) LANL2DZ (Cu), modelo CPCM). Valores de energía libre (G) a 298 K (kcalmol^{-1})

Esquema 3.60

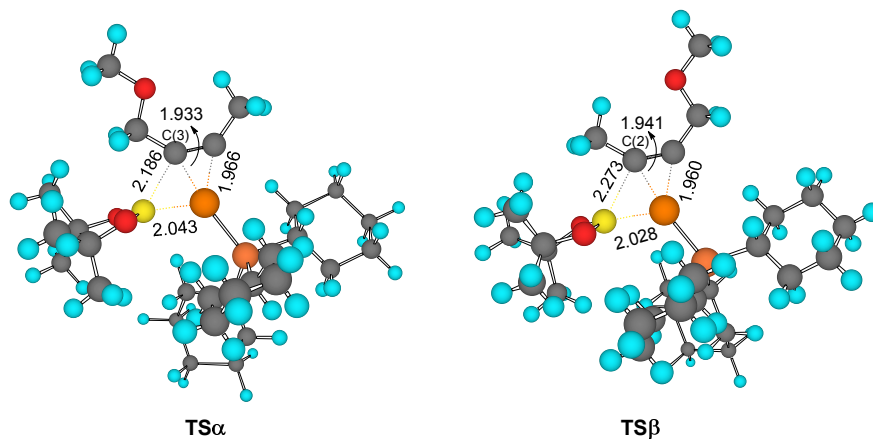


Figura 3.6

Resulta interesante destacar que el análisis del orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) del estado de transición β (**TS β**) mostró que los orbitales atómicos del átomo de oxígeno contribuyen en este orbital molecular, de la misma manera que lo hacen los orbitales del alquino y del boronato. Esta participación de los orbitales del átomo de oxígeno es marcadamente inferior en el caso del estado de transición α (**TS α**) (Figura 3.7), lo que tendría una notable influencia en el regiocontrol de la borilación. Por lo tanto, en base a esa hipótesis, la razón principal de la regioselectividad observada experimentalmente es el resultado de un control orbitalico más que de un efecto de tipo estérico.¹⁸⁰

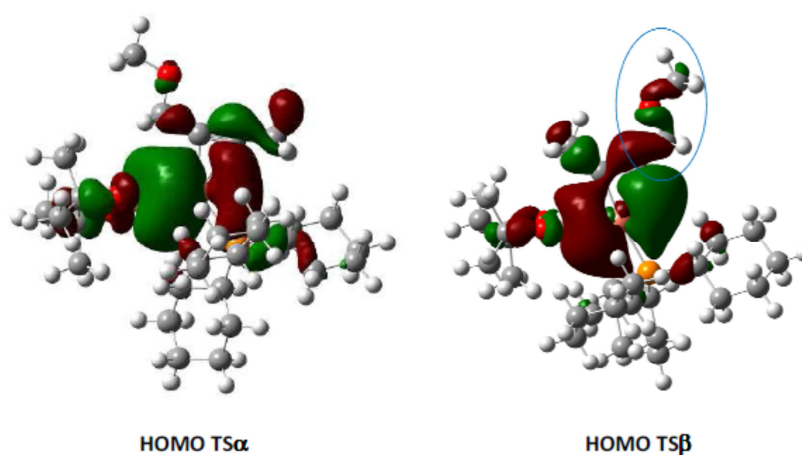


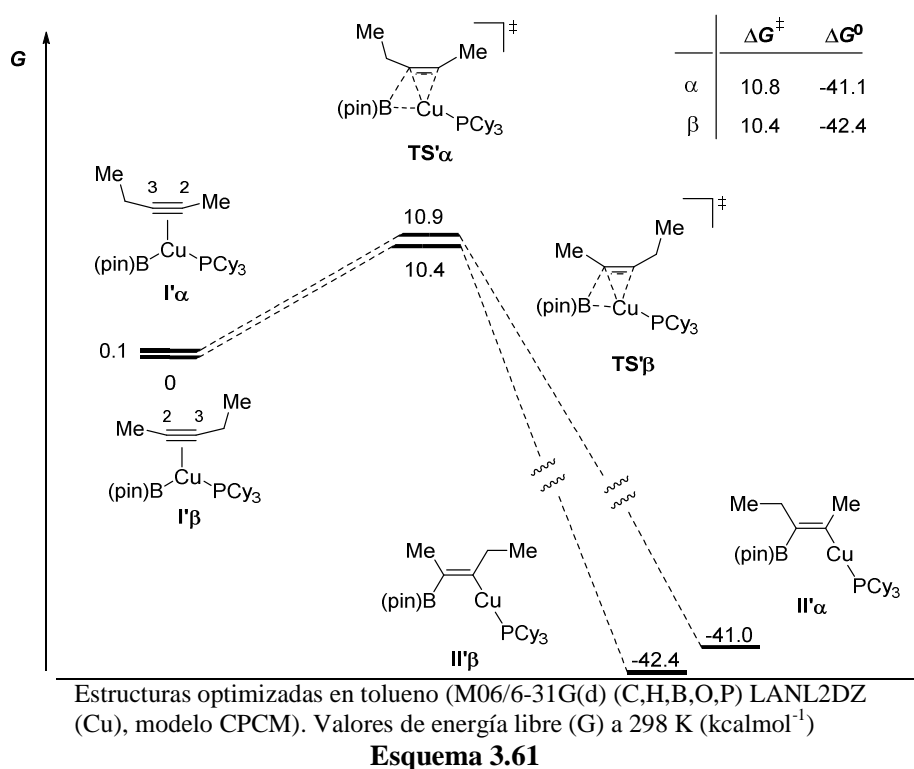
Figura 3.7

Para verificar la validez de esta hipótesis, decidimos llevar a cabo un estudio computacional similar de la etapa de inserción sobre el sustrato 2-pentino, carente de un grupo funcional en posición propargílica (Esquema 3.61). Los resultados de modelización predijeron en este caso un perfil energético para los complejos de coordinación **I' α** y **I' β** , en el cual el estado de transición **TS' β** se localiza 0.5 kcalmol⁻¹

¹⁸⁰ Para un ejemplo reciente de la influencia de factores electrónicos en la reacción de hidrosililación de sustratos propargílicos y homopropargílicos, véase: D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3225.

Capítulo 3

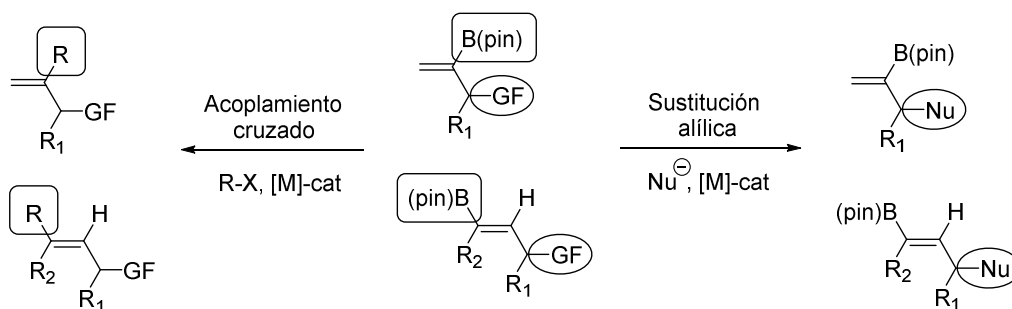
por debajo de **TS' α** , siendo las energías de activación de ambos procesos muy similares ($\Delta G^\ddagger = 10.4$ y 10.8 kcalmol⁻¹ respectivamente), lo que se traduce en una menor capacidad de regiocontrol. Estos resultados teóricos están en concordancia con los resultados experimentales observados para este sustrato.



3.4- ESTUDIO DE LA VERSATILIDAD SINTÉTICA DE LOS VINILBORONATOS FUNCIONALIZADOS EN LA POSICIÓN ALÍLICA

La naturaleza altamente funcionalizada de los productos de borilación de alquinos terminales y alquinos internos hacía muy atractivo el estudio de su versatilidad como intermediarios sintéticos. Uno de los retos más importantes que conlleva el desarrollo de aplicaciones atractivas desde un punto de vista práctico en moléculas con una elevada densidad funcional consiste en lograr niveles elevados de quimioselectividad. Por una

parte, es bien conocido que la función vinilboronato participa en una variedad de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por diversos metales de transición para dar lugar a olefinas multisustituídas (Esquema 3.62). Sin embargo, resultaba interesante estudiar la compatibilidad de este tipo de procesos con la presencia en la posición alílica de grupos funcionales de muy variada naturaleza. Por otra parte, la funcionalización alílica presente en los vinilboronatos abre la posibilidad de una derivatización de los mismos sin afectar al grupo boronato mediante un proceso de sustitución alílica catalizada por un metal de transición. Esta última línea de trabajo es especialmente interesante ya que permite ampliar considerablemente el alcance estructural de la síntesis de boronatos alquénlicos. Los resultados obtenidos al investigar ambas estrategias de funcionalización se recogen en las siguientes secciones, poniendo especial énfasis en la reacción de sustitución alílica manteniendo intacta la agrupación B(pin).



Esquema 3.62

3.4.1- Funcionalización de la agrupación vinilboronato: Reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por metales de transición

3.4.1.1- Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

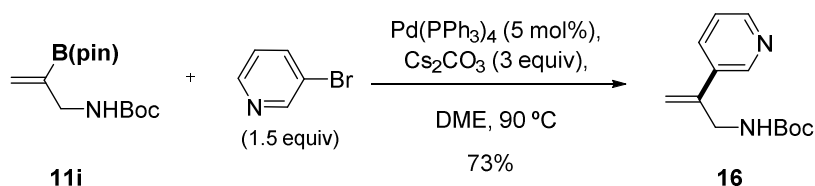
La popularidad de la reacción de Suzuki-Miyaura como una herramienta muy versátil y directa de formación de enlaces C-C es indiscutible entre la química sintética tanto en el ámbito académico como industrial.¹⁸¹ Uno de los principales atractivos de esta

¹⁸¹ *Reagents, Auxiliaries, and Catalysts for C-C Bond Formation, Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, R. M. Coates, S. E. Denmark, Wiley, 1999.

Capítulo 3

metodología es que emplea ácidos borónicos o algunos de sus derivados, como ésteres organoborónicos o organotrifluoroboratos, como componente organometálico en la reacción de acoplamiento cruzado. Estos reactivos organoborados se caracterizan por su amplia disponibilidad, estabilidad, baja toxicidad y tolerancia frente a una gran variedad de grupos funcionales.

Con el propósito de explorar la reacción de Suzuki en nuestros vinilboronatos funcionalizados en la posición alílica, elegimos inicialmente la reacción del vinilboronato nitrogenado **11i** con la 3-bromopiridina, modificando ligeramente un procedimiento descrito en la literatura para la arilación de Suzuki de vinilboronatos funcionalizados con grupos amina.¹⁸² La modificación de método consistió en el empleo alternativo de 3 equivalentes de Cs₂CO₃ en lugar de 2.5 equivalentes de una disolución 2 M de K₂CO₃. En estas condiciones se obtuvo limpiamente el correspondiente producto de acoplamiento **16**, que se aisló con un 73% de rendimiento (Esquema 3.63).



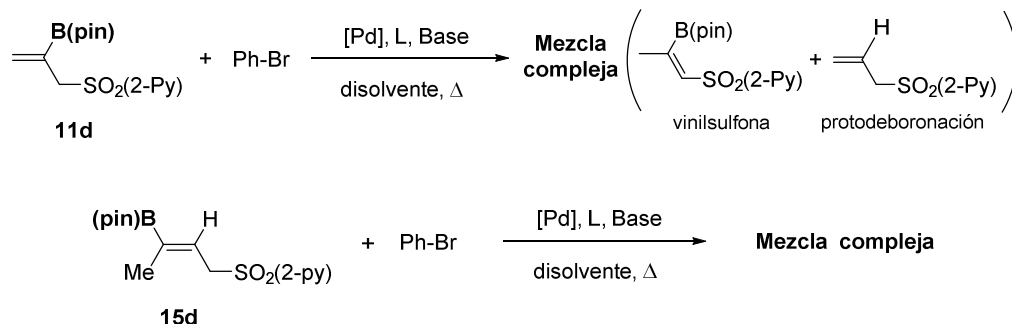
Esquema 3.63

A continuación decidimos explorar la arilación del vinilboronato sulfonilado **11d** con bromobenceno en condiciones típicas de reacción de Suzuki.¹⁸³ La presencia de un grupo sulfona en el sustrato **11d** confiere un valor sintético añadido a los productos dada la versatilidad química de dicho grupo funcional. Como se muestra en el Esquema 3.64, la reacción resultó infructuosa incluso tras examinar diferentes fuentes de paladio (Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃), ligandos (PPh₃, P(o-Tol)₃, dppf), bases (K₂CO₃, K₃PO₄, CsF) y disolventes (DMF, THF; DME, DCE o tolueno). En todos los casos se obtuvieron mezclas complejas de reacción, identificándose en algunos experimentos

¹⁸² F. Berrée, P. Girard-Le Bleis, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4935.

¹⁸³ *The Contemporary Suzuki–Miyaura Reaction*, en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, D. Hall, Wiley, 2005.

productos de isomerización alil-vinil sulfona.¹⁸⁴ Consistente con estos resultados, se observó un comportamiento similar en la reacción del vinilboronato **15d**, también portador de una sulfona alílica, con bromobenceno en condiciones análogas.



Esquema 3.64

Sospechando que el equilibrio alil-vinil sulfona podría ser el causante de la ausencia de una reacción de acoplamiento limpia, decidimos emplear como sustrato el 2-piridiltioéter **15b**. Los resultados del este estudio se reflejan en la Tabla 3.8. Los primeros experimentos empleando cantidades catalíticas del complejo Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) en combinación con distintas bases y disolventes condujeron bien a la recuperación del vinilboronato de partida inalterado (entradas 1-2, 5-6) o bien al correspondiente producto de protodeboronación **18** (entradas 3 y 4). Afortunadamente, el empleo como ligando de una fosfina trialquílica con un mayor carácter σ-dador como P(*t*Bu)₃ (5 mol%),¹⁸⁵ provocó un cambio en la reactividad, haciendo que el sustrato **15b** evolucionara limpiamente hacia el producto de acoplamiento de Suzuki **17** con conversión completa. En concreto, la combinación de este ligando P*t*Bu₃ (5 mol%) con

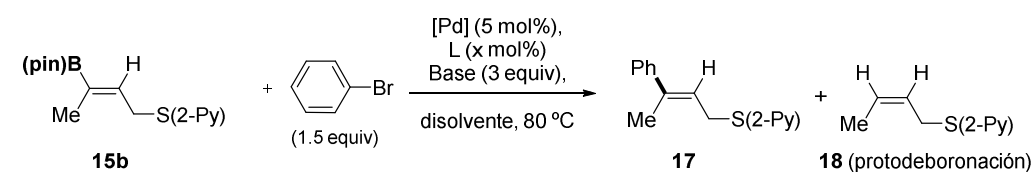
¹⁸⁴ Es bien conocido que en medio básico los derivados de alil sulfona sufren una transposición de enlace para formar las correspondientes vinil sulfonas, dando lugar a una mezcla de isómeros en disolución, siendo termodinámicamente más estable la alilsulfona. Para un ejemplo reciente donde se refleja este comportamiento, véase: D. Dana, A. R. Davalos, G. Subramaniam, N. Afzal, W. H. Hersh, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2717.

¹⁸⁵ Para una revisión sobre el empleo de trialquilfosfinas como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, véase: C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 694.

Capítulo 3

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) y Cs_2CO_3 (3 equiv) como base, en THF a 80 °C permitió aislar el alqueno trisustituido **17** con un 72% de rendimiento tras purificación cromatográfica (entrada 7)

Tabla 3.8: Estudio de la reacción de Suzuki sobre el sustrato **15b**



Entrada	[Pd]	L (x mol%)	Base	Disolvente	Conv (%)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	K_3PO_4	DME	0 ^a
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	K_3PO_4	DCE	0 ^a
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	K_3PO_4	DMF	protodeb.
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	Cs_2CO_3	DMF	protodeb.
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	NaOEt	DMF	0 ^a
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	--	CsF	DMF	0 ^a
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}(t\text{Bu})_3$ (5 mol%)	Cs_2CO_3	THF	100 (72) ^b

^aProducto de partida recuperado de la mezcla de reacción. ^bEntre paréntesis, rendimiento de producto aislado tras columna cromatográfica.

3.4.1.2- Reacción de Chan–Evans–Lam: síntesis de alil vinil éteres

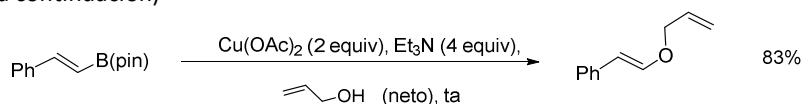
Chan y Lam^{133a,c} y separadamente Evans^{133b} describieron en 1998 la reacción que lleva su nombre, consistente en la formación de ariléteres por acoplamiento entre ácidos arilborónicos y alcoholes mediado por cobre. Estos trabajos pioneros incentivaron numerosos avances posteriores en la reacción entre derivados de ácidos aril y vinilborónicos con funciones oxigenadas y nitrogenadas.^{133d} Estos métodos pueden

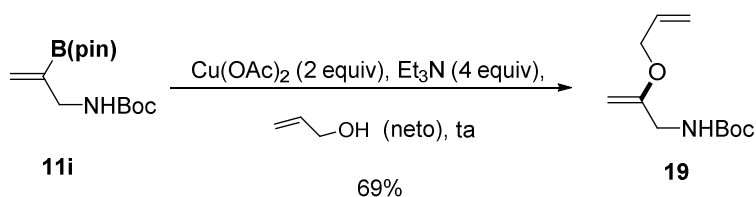
considerarse como versiones modernas de acoplamiento de Ullman,¹⁸⁶ ya que emplean compuestos organoboro en lugar de haluros arílicos o vinílicos. Recientemente, el grupo de Merlic ha descrito la formación de alil vinil éteres a través de una sencilla pero efectiva reacción de acoplamiento entre vinilboronatos y alcoholes alílicos promovido por cantidades estequiométricas de sales de Cu^{II}.¹⁸⁷ A pesar de que la formación de alil vinil éteres por este método presenta interesantes ventajas frente a otras alternativas, tales como un control completo de la estereoquímica del doble enlace y el empleo de condiciones de reacción muy suaves, esta metodología sólo se ha aplicado a la reacción de acoplamiento con vinilboronatos terminales monosustituídos. Esta limitación estructural es muy probablemente debida al acceso directo de este tipo de sustratos por reacción de hidroboração de alquinos terminales (anti-Markovnikov), mientras que la obtención de vinilboronatos con diferente patrón de sustitución de una forma regiocontrolada resulta mucho más complicada.

El hecho de que nuestros vinilboronatos, tanto los procedentes de la borilación de alquinos terminales (disustituídos) como los resultantes de la borilación de alquinos internos (trisustituídos) son de naturaleza ramificada, ofrecía una oportunidad única para ampliar el alcance estructural de la reacción de Merlic a este tipo de vinilboronatos más impedidos estéricamente. A pesar de este hándicap, cuando se sometió el vinilboronato ramificado disustituído **11i** a la reacción con alcohol alílico (neto) en las condiciones descritas se observó que la reacción de acoplamiento tuvo lugar con un rendimiento sintéticamente útil (69%), similar al descrito por el grupo de Merlic para vinilboronatos lineales (Esquema 3.65).

¹⁸⁶ a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174. b) Para una revisión reciente de la reacción de Ullman, véase: J. Hassan, M. Seignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

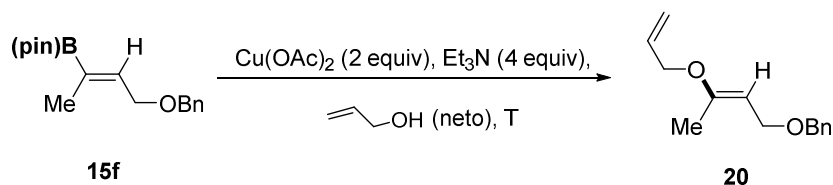
¹⁸⁷ R. E. Shade, A. M. Hyde, J. -C. Olsen, C. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1202 (véase esquema a continuación)





Esquema 3.65

Comprensiblemente, el vinilboronato interno trisustituido **15f**, considerablemente más congestionado, mostró una menor reactividad bajo las mismas condiciones de reacción. Afortunadamente, este problema pudo solucionarse sin más que elevar la temperatura a 40 °C, aislándose el vinil alil éter trisustituido deseado con un 67% de rendimiento y un completo regio- y estereocontrol (Esquema 3.66).



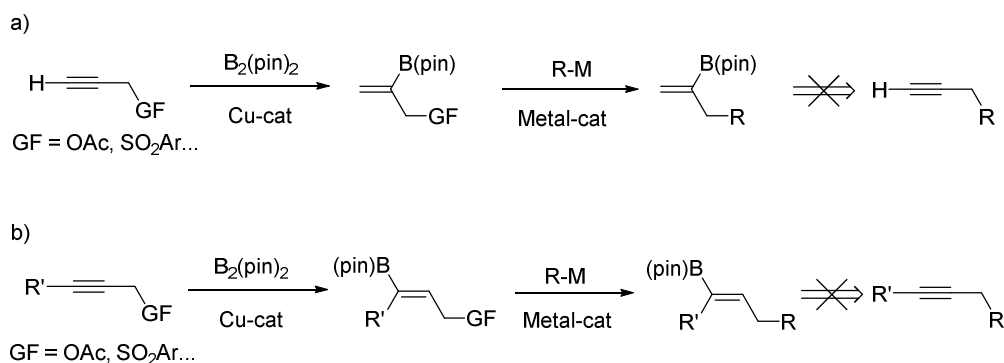
T (°C)	Conv (Rdto)
ta	60%, (–)
40	100% (67%)

Esquema 3.66

Estos resultados tienen su relevancia ya que demuestran por primera vez que la reacción de acoplamiento entre vinilboronatos y alcoholes alifáticos, descrita por Merlic para vinilboronatos terminales, funciona también con vinilboronatos internos con mayor impedimento estérico.

3.4.2- Funcionalización de los productos de borilación conservando la función vinilboronato: Reacciones de sustitución alílica

El desarrollo de estrategias que permitan la funcionalización de los productos de borilación garantizando la integridad del grupo B(pin) posee un extraordinario interés ya que permite ampliar el alcance estructural en la síntesis regio- y estereocontrolada de vinilboronatos. Un modo a priori muy eficaz de lograr este objetivo implicaría sacar provecho de la funcionalización alílica presente en nuestros alquenilboronatos. En concreto, nos planteamos explorar la reacción de sustitución alílica en sustratos adecuadamente funcionalizados (Esquema 3.67). De este modo, el grupo funcional en la posición propargílica del alquino original podría diseñarse como un grupo eliminable que no solo controlaría la regioselectividad en la borilación del triple enlace, sino que además serviría como un grupo saliente en una etapa de funcionalización posterior mediante desplazamiento nucleófilo catalizado por un metal de transición. Por otra parte, esta secuencia global de 2 etapas proporciona una solución al acceso regiocontrolado de los productos de α -borilación de alquinos terminales que carecen de un grupo polar en la posición propargílica (Esquema 3.67a) o a productos de borilación de alquinos internos que no poseen conjugación π (1-aryl-1-alquinos o 1,3-eninos) o que carecen de un grupo polar en la posición propargílica (Esquema 3.67b). Es importante destacar la ausencia de métodos para la hidroboración altamente regiocontrolada de este tipo de alquinos no funcionalizados.



Esquema 3.67

Capítulo 3

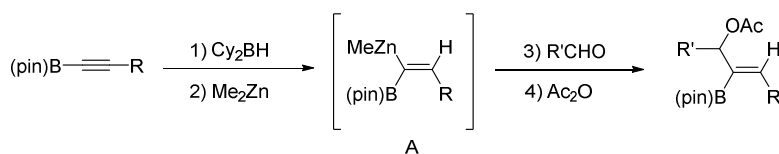
Sin embargo, la derivatización de los vinilboronatos manteniendo intacto el grupo B(pin) constituye un desafío muy superior al tipo de funcionalización del grupo vinilboronato descrito en el apartado anterior debido a un serio problema de quimioselectividad. Por una parte, debido a su carácter electrófilo, el átomo de boro forman fácilmente en presencia de nucleófilos complejos “ato” (boratos) que son capaces de reaccionar a su vez con una variedad de electrófilos.¹⁸⁸ Por otra parte, la presencia de los metales de transición típicamente empleados en procesos de sustitución alílica ponen en riesgo la integridad del enlace C-B ya que estas especies catalizan procesos de transmetalación.

Estos problemas de control de quimioselectividad son muy probablemente la causa de la escasa presencia de ejemplos descritos en la bibliografía de sustitución alílica sobre vinilboronatos funcionalizados. El grupo de Walsh publicó en 2010 la reacción de Tsuji-Trost¹⁸⁹ quimioselectiva de vinilboronatos portadores de un acetato en posición alílica con nucleófilos de tipo malonato o aminas (Esquema 3.68).¹⁹⁰ En el caso de sustratos que

¹⁸⁸ J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature*, **2008**, 456, 778.

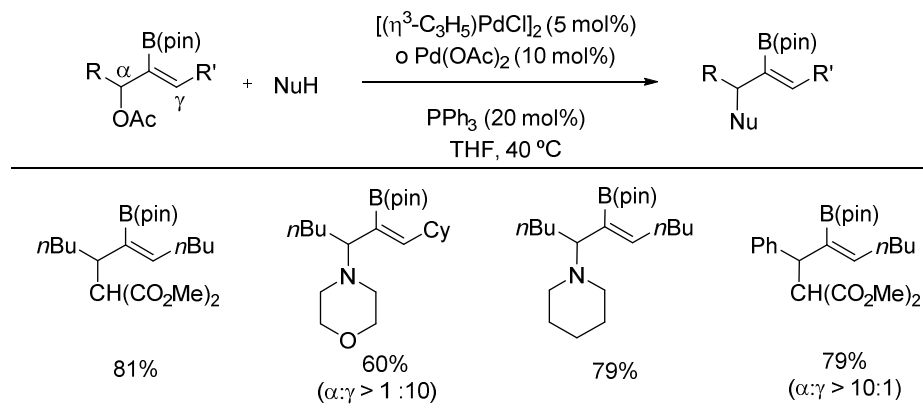
¹⁸⁹ Para revisiones sobre la reacción de Tsuji-Trost, véase: a) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144. b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 140. c) B. M. Trost D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. d) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. e) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813.

¹⁹⁰ a) M. H. Hussain, P. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1834. Los vinilboronatos empleados en este trabajo se sintetizaron a través de una metodología en cuatro etapas llevada a cabo en versión “one-pot”, consistente en la hidrobromación de los correspondientes alquindioxaborolanos con diciclohexilborano, seguida de una transmetalación quimioselectiva B-Zn con dimetilzinc (Me₂Zn) para dar lugar al intermedio heterobimetálico **A**, que por tratamiento in situ con el aldehído deseado y posterior acilación empleando anhídrido acético da lugar a los correspondientes vinilboronatos funcionalizados en la posición alílica con un grupo acetato.



Para un ejemplo posterior de reacción de sustitución alílica catalizada por Pd en vinilboronatos terminales funcionalizados con grupos acetato en posición alílica empleando malonatos, véase: b) K. K. Kukkadapu, A. Ouach, P. Lozano, M. Vaultier, M. Pucheaul, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4132. Para la reacción de sustitución alílica de vinilboronatos terminales portadores de un grupo

conducen a intermedios alílicos no simétricos, el control de la regioselectividad se logró mediante una diferenciación electrónica (ataque nucleófilo más favorecido en la posición bencílica) o estérica (ataque en el extremo menos impedido) del sistema alílico.

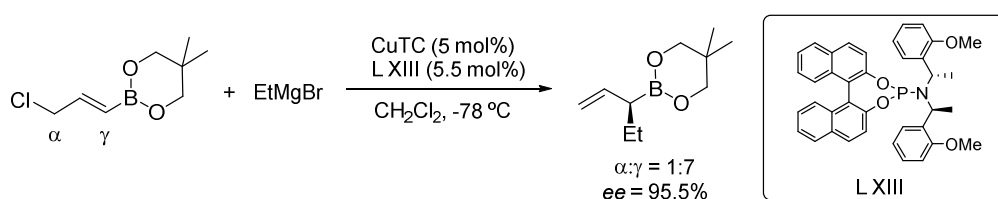


Esquema 3.68

Por otra parte, el único ejemplo que hemos encontrado en la bibliografía relativo a la sustitución alílica sobre vinilboronatos adecuadamente funcionalizados con nucleófilos no estabilizados se refiere a la reacción enantioselectiva de 3-cloropropenilboronatos con bromuro de etil magnesio catalizada por complejos quirales de Cu-fosforamidito en CH_2Cl_2 a $-78\text{ } ^\circ\text{C}$, descrita por el grupo de Hall (Esquema 3.69).¹⁹¹ El producto de sustitución de tipo $\text{Sn}2'$ (ataque en la posición γ) se obtiene con elevada selectividad y excelente pureza enantiomérica. Sin embargo, la adición de otros reactivos de Grignard diferentes de EtMgBr resultaron ser mucho menos eficaces en términos de reactividad y/o enantioselectividad.

carbonato alílico con malonatos catalizada por Ir, véase: c) F. Peng, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3305. Para la reacción de sustitución alílica de viniltrifluoroboratos terminales portadores de un grupo carbonato alílico con grupos nitrogenados catalizada por Ir, véase: d) S. Touchet, F. Carreaux, G. A. Molander, B. Carboni, A. Bouillon, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3391.

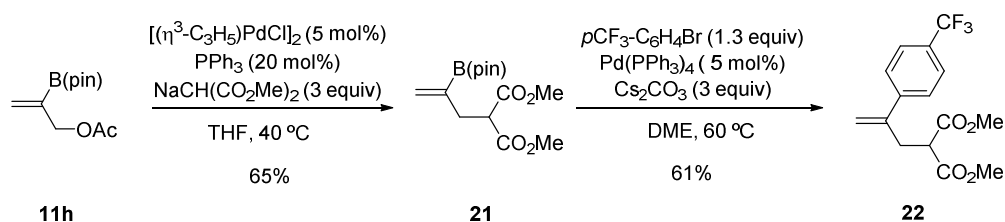
¹⁹¹ L. Carosi, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5913.



Esquema 3.69

3.4.2.1- Derivatización mediante reacción de Tsuji-Trost

En primer lugar decidimos comprobar si la reacción de sustitución alílica de Tsuji-Trost era aplicable a nuestros vinilboronatos. Siguiendo el procedimiento puesto a punto por el grupo de Walsh, el acetato alílico B(pin)-sustituido **11h** se transformó limpiamente en el diéster-B(pin) **21** por reacción con el anión de sodio del malonato de dimetilo en presencia de dicloroalilpaladio (5 mol%) y PPh₃ (20 mol%), aislándose con un 65% de rendimiento (Esquema 3.70). La arilación posterior de este vinilboronato con p-trifluorometilbromobenceno en condiciones típicas de reacción de Suzuki condujo a la olefina 1,1-disustituida **22** con buen rendimiento (61%).



Esquema 3.70

3.4.2.2- Derivatización mediante sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por cobren en vinilboronatos 1,1-disustituídos

Al contrario que en el caso de la reacción de Tsuji-Trost, la catálisis por cobre permite la introducción de grupos alquilo, alquenilo o arilo mediante el empleo de

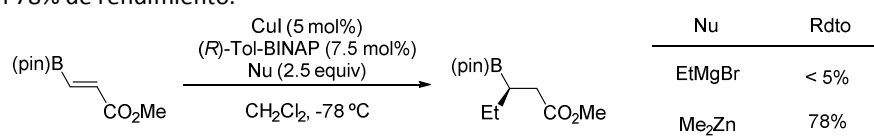
reactivos organometálicos no estabilizados como los reactivos de Grignard.¹⁹² Sin embargo, el empleo de este tipo de nucleófilos duros choca con el carácter ácido de Lewis del átomo de boro, resultando en una mayor tendencia a la formación de complejos “ato” por ataque del reactivo organometálico directamente al átomo de boro.¹⁸⁸ Por otra parte, la transmetalación de especies alquenil-B(pin) en presencia de sales de cobre para generar especies de tipo alquenil-Cu es conocida y proporciona una fuente alternativa de reacciones secundarias no deseadas.¹⁹³ De hecho, a pesar del precedente de sustitución alílica de 3-cloropropenilboronatos comentado anteriormente (Esquema 3.69), el grupo de Hall había encontrado que el enlace C-B(pin) era incompatible en la reacción de adición conjugada catalizada por Cu a ésteres α,β -insaturados β -borilados.¹⁹⁴

A pesar de estos riesgos, decidimos llevar a cabo una primera exploración eligiendo como sustratos el acetato **11h** y las sulfonas **11c** y **11d**^{195,196} en la reacción con PhMgBr

¹⁹² Para revisiones recientes sobre reacciones de alquilación alílica catalizada por Cu empleando nucleófilos no estabilizados, véase: a) *Modern Organocopper Chemistry*, A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, Wiley-VCH, Weinheim, 2002. b) C. A. Falciola, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3765. c) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824. d) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1039.

¹⁹³ Para ejemplos de transmetalación boro-cobre en alquenilboronatos para dar intermedios alquenil-Cu, véase: a) R. Shintani, K. Takatsu, M. Takeda, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656. b) B. Jung, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1490. c) F. Gao, J. L. Carr, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6613.

¹⁹⁴ J. C. H. Lee, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5544. Los autores observaron, sin embargo, que el empleo alternativo de derivados de dialquilzinc, de menor nucleofilia, resultó compatible con la presencia del sustituyente B(pin), aislándose el producto de adición conjugada con un 78% de rendimiento.



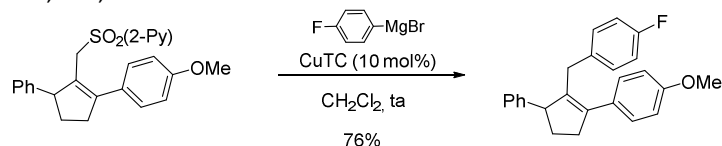
¹⁹⁵ Mientras que haluros alílicos o derivados de alcoholes alílicos (acetatos, carbonatos, etc...) han sido ampliamente explorados como sustratos en la reacción de sustitución alílica catalizada por Cu empleando nucleófilos no estabilizados, esta reacción apenas ha sido explorada sobre alil sulfonas, siendo usualmente llevada a cabo empleando grupos funcionales tipo fenilsulfonil- o

Capítulo 3

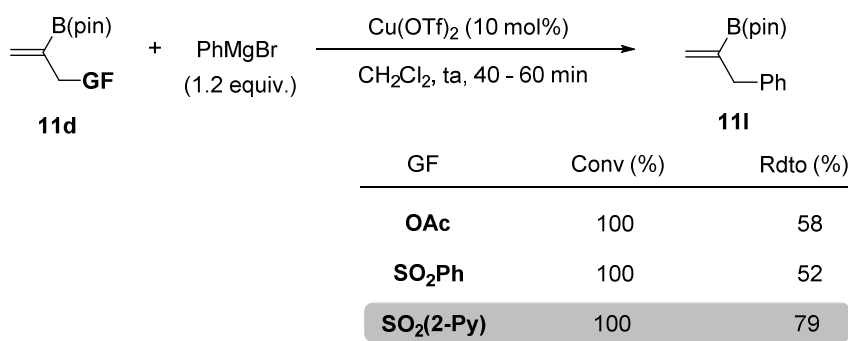
(1.2 equiv) empleando como catalizador $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%) (Esquema 3.71), sal de cobre ampliamente utilizada en procesos de sustitución alílica y/o adición conjugada empleando reactivos de Grignard.¹⁹⁷ En todos los casos se observó la desaparición del sustrato de partida en 40-60 minutos. Sin embargo, este breve estudio reveló la superior reactividad de la 2-piridilsulfona **11d**¹⁹⁶ frente a los otros dos sustratos evaluados. Este efecto podría ser debido a la naturaleza metal-coordinante de la unidad 2-piridilo o bien al mejor carácter del grupo $(2\text{-Py})\text{SO}_2^-$ como grupo saliente en comparación con los grupos PhSO_2^- y AcO^- .

tosil-derivados: a) M. Julia, A. Righini, J. -N. Verpeaux, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3283; b) B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5216.

¹⁹⁶ Nuestro grupo describió que las 2-piridil alil sulfonas son sustratos altamente eficaces en la reacción de sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por sales de cobre, observándose un drástico incremento de la reactividad en comparación con las fenilsulfonas análogas (véase esquema a continuación: T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651.



¹⁹⁷ Para algunos ejemplos recientes, véase: a) W. Zhang, L.-X. Wang, W.-J. Shi and Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3734. b) D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416. c) S. Crotti, F. Bertolini, F. Macchia, M. Pineschi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 869. d) M. Tissot, A. Pérez Hernández, D. Müller, M. Mauduit, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1524.



Esquema 3.71

Animados por los resultados y en un intento de mejorar el rendimiento de esta reacción de sustitución alílica, realizamos un barrido de sales de cobre en la reacción modelo de la 2-piridil sulfona **11d** con PhMgBr en CH₂Cl₂. Como puede observarse en la Tabla 3.9, todas las fuentes de cobre examinadas promovieron la reacción de sustitución alílica, consumiéndose en todos los casos el sustrato de partida (entradas 2-5). Sin embargo, tan sólo la sal CuTC (2-tiofenocarboxilato de cobre) proporcionó un rendimiento comparable a la sal Cu(OTf)₂ (80%, entrada 3). Entonces decidimos evaluar sales de hierro como catalizadores en esta reacción (entradas 6-8).¹⁹⁸ Tanto el empleo de sales de hierro (II) como de hierro (III) dio como resultado la obtención de mezclas de reacción complejas, no observándose diferencias significativas entre las distintas especies. Aunque apenas se detectó sustrato de partida, en todos los casos el producto mayoritario resultó ser el bifenilo, como resultado de la reacción de homoacoplamiento del reactivo de Grignard.¹⁹⁹ El producto deseado de sustitución alílica se identificó como

¹⁹⁸ Para ejemplos recientes de reacciones de alilación de reactivos de Grignard empleando catálisis de hierro, véase: a) M. Nakamura, K. Matsuo, T. Inoue, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373. b) M. Mayer, W. M. Czaplik, A. J. Wangelin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2147. Para ejemplos de sustitución alílica catalizados por Fe empleando nucleófilos estabilizados, véase: c) B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6053. d) B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1469.

¹⁹⁹ Se llevó a cabo un ensayo consistente en la repetición de la entrada 1 en ausencia del material de partida. El análisis del crudo de reacción reveló la formación de la estructura biarílica proveniente del producto de homoacoplamiento del reactivo de Grignard. Para un ejemplo reciente de reacción de homoacoplamiento de reactivos de Grignard empleando sales de hierro

Capítulo 3

componente minoritario, acompañado de otros subproductos no identificados que impidieron su purificación por cromatografía en columna.

Eligiendo $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como la fuente de cobre óptima,²⁰⁰ evaluamos el efecto del disolvente llevando a cabo la reacción modelo en THF y en tolueno. En ambos casos se obtuvo el producto deseado con rendimientos aceptables (64% y 68% respectivamente, entradas 9 y 10), aunque sensiblemente inferiores al de la reacción en CH_2Cl_2 (79%, entrada 1).

como catalizadores, véase: G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.

²⁰⁰ A la vista de la similar eficacia demostrada por las sales CuTC y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (80% y 79% de rendimiento) y de la notable diferencia de precio entre ellos (75.10 €/g y 14.08 €/g, catálogo de Aldrich 2013) decidimos seguir nuestros estudios de optimización empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Tabla 3.9: Optimización de las condiciones de reacción de sustitución alílica.

$$\text{11d} + \text{PhMgBr (1.2 equiv.)} \xrightarrow[\text{Disolvente, ta, 60 min}]{\text{[M] (10 mol\%)}} \text{11i}$$

Entrada	Metal (10 mol%)	Disolvente	Conv (%) ^a	Rdto (%) ^b
1	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	100	79
2	CuCN	CH ₂ Cl ₂	100	56
3	CuTC	CH ₂ Cl ₂	100	80
4	CuBr•SMe ₂	CH ₂ Cl ₂	100	64
5	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	CH ₂ Cl ₂	100	59
6	FeCl ₂	CH ₂ Cl ₂	>90	-- ^c
7	Fe(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	>90	-- ^c
8	Fe(acac) ₃	CH ₂ Cl ₂	>90	-- ^c
9	Cu(OTf) ₂	THF	100	64
10	Cu(OTf) ₂	Tolueno	100	68

^aValores de conversión referidos a material de partida consumido analizado mediante ¹H RMN del crudo de reacción. ^bValores de rendimiento de producto final aislado tras purificación por columna cromatográfica. ^cMezcla compleja de productos.

También se llevó a cabo un estudio de optimización de la carga catalítica en la reacción modelo empleando el sustrato **11d** con PhMgBr (Tabla 3.10). Una disminución gradual de la cantidad de Cu(OTf)₂ desde un 10 mol% a 1 mol% provocó un descenso escalonado de la eficacia de la reacción (de un 79% a un 43% de rendimiento, entradas 1-4). Incluso se observó que la reacción tenía lugar en ausencia de sal de cobre, si bien el producto se aisló con un rendimiento inferior (42%, entrada 5). El aumento en el número de equivalentes del reactivo de Grignard a 2.5 equivalentes en la reacción no catalizada apenas tuvo un impacto en el rendimiento (40%, entrada 6), observándose un efecto negativo más significativo al incrementar este exceso a 4 equivalentes (entrada 7).

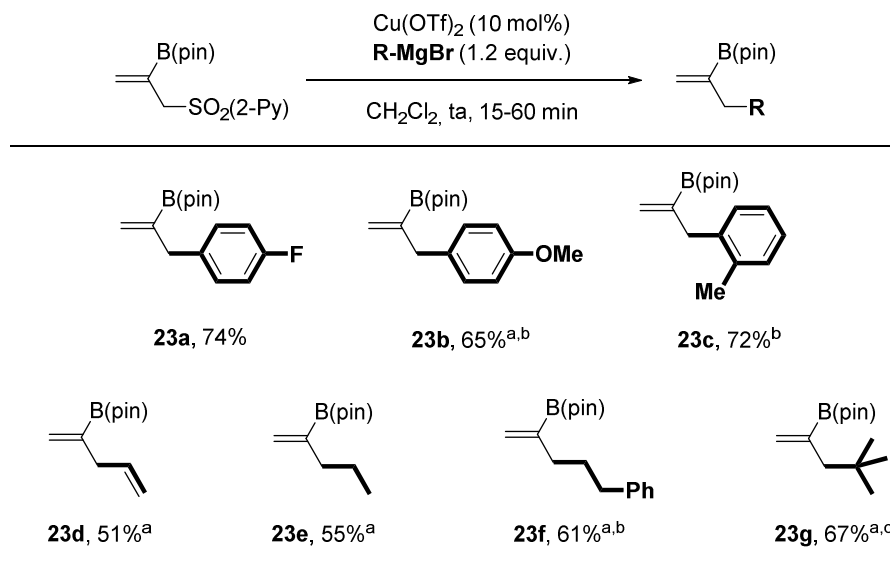
Tabla 3.10: Optimización de la carga catalítica de la reacción de sustitución alílica.

Entrada	Cu(OTf) ₂ (x mol%)	PhMgBr (y mol%)	Rdto (%)
1	10	1.2	79
2	5	1.2	62
3	3	1.2	53
4	1	1.2	43
5	0	1.2	42
6	0	2.5	40
7	0	4.0	37

- *Alcance estructural de la reacción de sustitución alílica en vinilboronatos 1,1-disustituídos*

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, abordamos el estudio del alcance estructural del método. Comenzamos analizando el efecto de la naturaleza del reactivo de Grignard en la reacción catalizada por Cu(OTf)₂ (10 mol%) en el sustrato modelo **11d** (Esquema 3.72). Es muy destacable que se observó una reacción limpia con una gran variedad de reactivos organomagnesianos, demostrándose de nuevo la tolerancia del grupo vinil-B(pin) a las condiciones empleadas. Reactivos de tipo Ar-MgX, con sustituyentes tanto dadores de electrones como atractores de electrones en el anillo aromático fueron perfectamente tolerados (productos **23a-c**, 65-79% rdto). Incluso reactivos de Grignard de naturaleza vinílica (producto **23d**) o alquílica (productos **23e-g**), estos últimos mucho más básicos, fueron también aplicables, proporcionando los correspondientes vinilboronatos con rendimientos aceptables (51- 67%). Todas las reacciones se completaron en menos de una hora a temperatura ambiente, si bien en

algunos casos se obtuvieron mezclas de reacción más limpias a temperaturas más bajas (productos **23b**, **23c** y **23f**, -50 °C; producto **23g**, 0 °C).

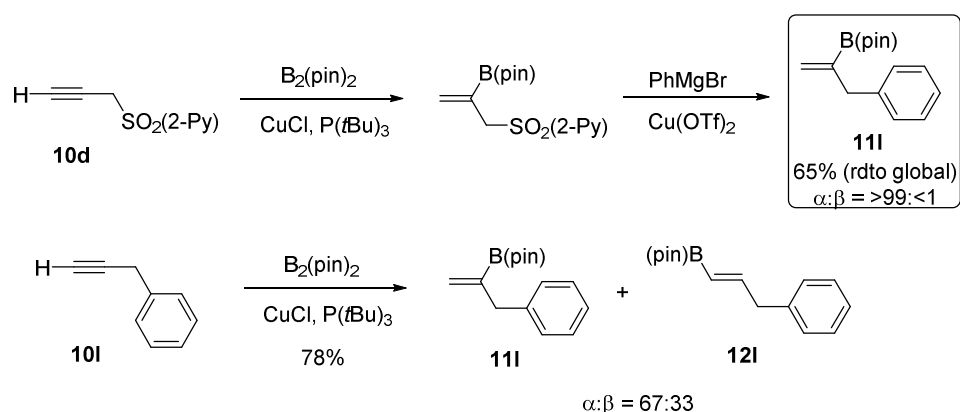


^aReacción llevada a cabo con 2 equiv. de magnesiano. ^b-50 °C. ^c0 °C.

Esquema 3.72

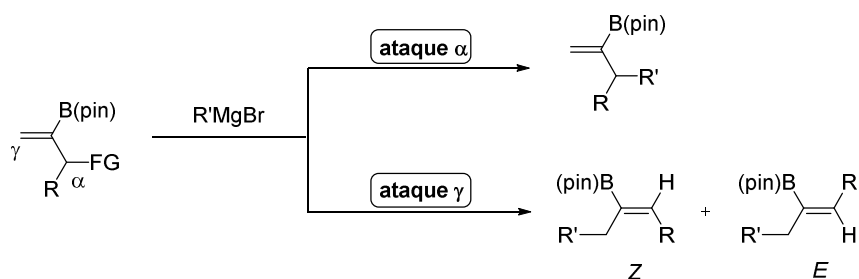
Es importante destacar que esta metodología proporciona acceso a una amplia variedad de vinilboronatos 1,1-disustituídos, cuya síntesis directa regiocontrolada mediante hidroboração del correspondiente alquino terminal no es posible. Por ejemplo el vinilboronato 1,1-disustituído **11l** pudo obtenerse con completo regiocontrol y rendimiento global del 65% aplicando la secuencia de dos etapas borilación/sustitución alílica sobre el alquino funcionalizado **10d** (Esquema 3.73a). En cambio, la borilación directa del alquino bencil-sustituído **10l** condujo a una mezcla de regioisómeros $\alpha:\beta = 67 : 33$, que no pudo separarse por cromatografía en columna (Esquema 3.73b).

Capítulo 3



Esquema 3.73

Con el objetivo de ampliar los límites de este método, dirigimos nuestra atención hacia los vinilboronatos ramificados (doblemente sustituidos) en la posición alílica. El empleo de estos sustratos implicaba un desafío sintético superior ya que exige un control de la regio- y estereoselectividad. En este caso, al ser no simétrico el sistema alílico intermedio, el ataque nucleófilo a uno u otro extremo (denominado α o γ con respecto al grupo saliente) da lugar a la formación de dos regioisómeros diferentes. Por otro lado, si la reacción se produce en la posición γ , son posibles las dos estereoquímicas *E* y *Z* en el nuevo doble enlace formado (Esquema 3.74)



Esquema 3.74

Con el objetivo de evaluar la influencia de la naturaleza del grupo saliente en la regio- y estereoselectividad, realizamos un breve estudio sometiendo los sustratos **11o** (GF =

OAc), **11q** (GF = SO₂Ph) y **11r** [GF = SO₂(2-Py)] a la reacción con PhMgBr (1.2 equiv) en las condiciones optimizadas [Cu(OTf)₂ (10 mol%), CH₂Cl₂, ta]. Como puede observarse en la Tabla 3.11, los tres sustratos proporcionaron los correspondientes productos de sustitución alílica con rendimientos aceptables (60-77%, resultando el derivado SO₂(2-Py) el más efectivo nuevamente) y con niveles similares de regioselectividad, encontrándose favorecido el ataque nucleófilo en posición γ (extremo menos impedido, $\alpha:\gamma$ = 87 : 13 – 88 : 12). La principal diferencia se observó en la estereoselectividad de la formación del nuevo doble enlace del vinilboronato trisustituido mayoritario (siendo el mayoritario en todos los casos el vinilboronato de configuración Z). Mientras que la reacción de los derivados **11r** y **11q** (GF = OAc y SO₂Ph respectivamente) transcurrió con una estereoselectividad muy modesta (Z/E = 67 : 33 – 65 : 35, entradas 1 y 2), el sustrato **11r**, portador del grupo SO₂(2-Py), evolucionó para dar muy mayoritariamente el producto de configuración Z (Z/E = 90 : 10, entrada 3). Este aspecto era especialmente importante ya que si bien los vinilboronatos (*E* y *Z*)-**24a** y **25a** eran separables parcialmente por cromatografía en columna, los diastereómeros (*E*)-**24a** y (*Z*)-**24a** presentaron un R_f idéntico en los múltiples eluyentes examinados. En un intento por mejorar la regio- y estereoselectividad de la reacción del sustrato **11r**, decidimos disminuir la temperatura. Aunque la regioselectividad apenas se vio afectada, el descenso térmico produjo un efecto positivo en la estereoselectividad, mejorándose hasta unos niveles Z/E = 94 : 6 a -20 °C (entrada 4) y obteniéndose exclusivamente el producto de configuración Z a -50 °C (Z/E = > 99 : 1, entrada 5). En estas nuevas condiciones, el producto de sustitución alílica (*Z*)-**24a** se aisló con un 79% de rendimiento como una mezcla 93 : 7 de (*Z*)-**24a** y **25a** por cromatografía en columna.

Tabla 3.11: Estudio de la regio- y estereoselectividad de la reacción de sustitución alílica

B(pin)
 γ α GF
 Me

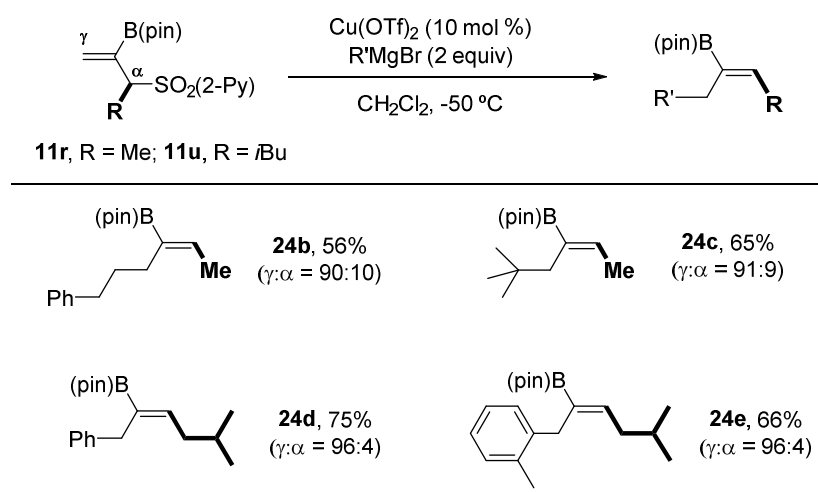
$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{T}]{\text{Cu(OTf)}_2 (10 \text{ mol\%}), \text{PhMgBr} (1.2 \text{ equiv})}$

$(\text{pin})\text{B}$ H Me Ph $\gamma\text{-(Z)-24a}$ + $(\text{pin})\text{B}$ Me H Ph $\gamma\text{-(E)-24a}$ + B(pin) Me Ph $\alpha\text{-25a}$

Entrada	GF (producto)	T	$\gamma\text{-Z} : \gamma\text{-E} : \alpha^a$	Z/E	Rdto ^b
1	OAc (11o)	ta	58 : 29 : 13	67 : 33	70%
2	SO ₂ Ph (11q)	ta	57 : 31 : 12	65 : 35	60%
3	SO ₂ (2-Py) (11r)	ta	78 : 9 : 13	90 : 10	77%
4	SO ₂ (2-Py) (11r)	-20 °C	78 : 5 : 17	94 : 6	74%
5	SO ₂ (2-Py) (11r)	-50 °C	83 : 0 : 17	> 99 : 1	79% ^c

^aRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRendimiento aislado de la mezcla de isómeros tras purificación por columna cromatográfica. ^cAislado como una mezcla de isómeros $\gamma:\alpha = 93:7$ tras columna cromatográfica.

Una vez demostrada la superioridad del grupo SO₂(2-Py) frente a otros grupos salientes y refinadas las condiciones de reacción, se estudió brevemente la versatilidad estructural en la reacción de los sustratos **11r** (R = Me) y **11u** (R = *i*Bu) con diferentes reactivos de Grignard de naturaleza aromática o alifática a -50 °C (Esquema 3.75). En todos los casos examinados se observó un elevado γ -regiocontrol ($\gamma:\alpha = 90 : 10 - 96 : 4$) y completa estereoselectividad Z en el nuevo enlace formado. Además, los regioisómeros γ y α pudieron separarse con relativa facilidad por cromatografía en columna, por lo que todos los productos se aislaron regio- y estereoisoméricamente puros con rendimientos aceptables (56 – 75%).

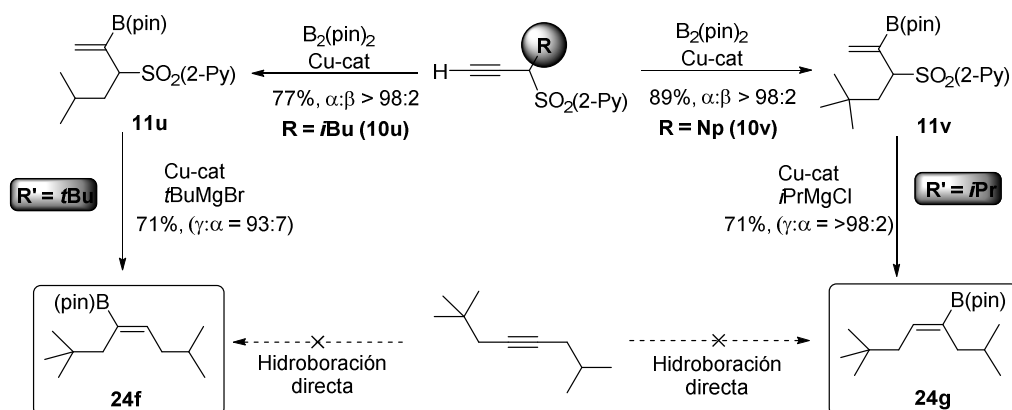


Esquema 3.75

Existen varios aspectos de esta reacción que merecen ser destacados. En primer lugar, se controlan de manera eficaz tres tipos de selectividad en este proceso: a) *quimioselectividad*, al favorecerse la sustitución alílica frente a la reacción de transmetalación del Cu con el enlace C-B, b) *regioselectividad*, al favorecerse la formación del enlace C-C en el extremo γ del sistema alílico, y c) *estereoselectividad*, al estar muy favorecida la formación de la olefina de configuración Z. Por otro lado, los productos de reacción son vinilboronatos trisustituídos, por lo tanto, la secuencia borilación/sustitución alílica a partir de alquinos terminales puede considerarse una hidroboración formal regiocontrolada de alquinos internos carentes de un grupo director o de una marcada diferenciación estérica, para los cuales no se ha documentado un método regioselectivo de hidroboración directa. Para ilustrar la versatilidad sintética de este método, nos planteamos el desafío de preparar de una forma regiocontrolada los dos productos de hidroboración regiocomplementarios del isobutil neopentil acetileno (Esquema 3.76), hidroboración de especial dificultad por carecer éste de una diferenciación electrónica en los carbonos acetilénicos y poseer sustituyentes isostéricos. Este objetivo se logró controlando las dos fuentes de diversidad estructural en la secuencia de borilación/sustitución alílica: 1) el sustituyente **R** en la propargil sulfona de partida y 2) el reactivo de Grignard empleado (**R'**). Así, la reacción de borilación de la

Capítulo 3

sulfona propargílica **10v** con un sustituyente neopentílico ($R = \text{Np}$) proporcionó el vinilboronato **11v** con un buen rendimiento (89%) y una completa regioselectividad Markovnikov. La reacción de este producto con el cloruro de isopropilmagnesio ($R' = i\text{Pr}$) en las condiciones optimizadas de sustitución alílica condujo al nuevo vinilboronato **24g** con un 71% de rendimiento y una completo regio- y estereocontrol. De esta forma, el producto deseado **24g** se obtuvo con un 63% de rendimiento global y >98% de selectividad. El acceso al regioisómero complementario **24f** se logró con un 55% de rendimiento global y una selectividad del 93% mediante la borilación de la propargil sulfona isobutil-sustituida **10u** ($R = i\text{Bu}$, 77%, >98% regioselectividad) y posterior sustitución alílica con bromuro de tert-butilmagnesio ($R' = t\text{Bu}$, 71%, $\gamma:\alpha = 93:7$).

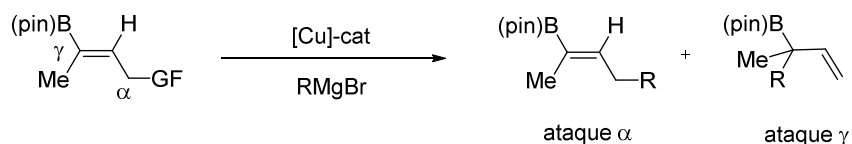


Esquema 3.76

3.4.2.3- Derivatización mediante sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por cobre en vinilboronatos trisustituídos

A continuación, decidimos estudiar la reacción de sustitución alílica sobre los productos de borilación de alquinos internos. En este caso particular, el hecho de que el grupo boronato se encuentre en posición β con respecto al grupo saliente, y no en posición α como en los ejemplos previos, implica que en función de la regioselectividad del ataque nucleófilo a los átomos α o γ del sistema alílico es posible la formación de dos productos de naturaleza muy diferente: un vinilboronato trisustituído (ataque α) o un

alilboronato con el grupo B(pin) sobre un carbono tetrasustituido (ataque γ) (Esquema 3.77).



Esquema 3.77

Para estudiar la regioselectividad de la sustitución alílica en este tipo de sustratos elegimos la reacción modelo entre el vinilboronato **15d** y el bromuro de fenilmagnesio en presencia de una gran variedad de sales de cobre y hierro en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Todas las reacciones se detuvieron tras 150 minutos y fueron monitorizadas por cromatografía de gases empleando hexadecano como estándar interno para determinar el rendimiento (Tabla 3.12). En ausencia de catalizador metálico se observó un rendimiento por cromatografía de gases muy pobre (22%) con una mezcla 80 : 20 del vinilboronato **26a** y el alilboronato **27a** respectivamente (entrada 1). Tanto la reactividad como la tendencia al ataque nucleófilo al extremo α del sistema alílico se acentuaron notablemente en la reacción catalizada por cobre, obteniéndose en todos los casos el isómero α -**26a** con rendimientos de aceptables a muy buenos (60-97%, determinado por cromatografía de gases) y completa α -selectividad ($\alpha:\gamma = 98 : 2$) tras 150 minutos.²⁰¹ Entre todas las sales de cobre examinadas, destacaron CuCl y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ por su mayor reactividad, ambas proporcionando un 97% de rendimiento tras 150 minutos (entradas 4 y 7 respectivamente). Al igual que ocurrió en el caso de la sustitución alílica de vinilboronatos 1,1-disustituidos, las sales de Fe resultaron ser mucho menos eficaces, porporcionando rendimientos muy inferiores (entradas 8 y 9).

²⁰¹ A tiempos superiores (20-24 h) las reacciones catalizadas por Cu llegaron a rendimientos superiores al 90% en prácticamente todos los casos, manteniéndose los ratios de regioselectividad en 98:2. Por el contrario, la reacción en ausencia de catalizador o en presencia de cantidades catalíticas de hierro no mostró una mejoría de los valores de rendimiento a tiempos de reacción prolongados.

Tabla 3.12: Estudio de optimización del catalizador metálico

$$\text{15d} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 150 \text{ min}]{[\text{M}] (10 \text{ mol\%}), \text{PhMgBr} (1.5 \text{ equiv})} \alpha\text{-26a} + \gamma\text{-27a}$$

Entrada	M (10 mol%)	Ratio $\alpha:\gamma^a$	Rdto (%) ^b
1	--	80 : 20	22
2	CuTC	98 : 2	70
3	[Cu(OTf) ₂] \cdot C ₆ H ₆	98 : 2	79
4	Cu(OTf) ₂	98 : 2	97
5	CuBr \cdot SMe ₂	98 : 2	60
6	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	98 : 2	67
7	CuCl	98 : 2	97
8	Fe(acac) ₃	98 : 2	29
9	FeCl ₂	98 : 2	44

^aRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRendimiento de producto final de isómero α analizado mediante CG empleando hexadecano como estándar interno.

La Tabla 3.13 recoge los resultados de optimización de la carga catalítica para los dos catalizadores que mejores resultados exhibieron, CuCl y Cu(OTf)₂. Con ambas sales de Cu la reacción toleró una disminución de catalizador hasta un 7 mol% sin merma apreciable en la reactividad o selectividad, observándose rendimientos superiores al 90% en 2 horas y completa α -selectividad. Sin embargo, un descenso adicional de la carga catalítica al 5 mol% provocó una pérdida significativa de la reactividad (68% para CuCl y 79% para Cu(OTf)₂ tras 6 horas de reacción) y selectividad, detectándose con ambas sales de Cu en torno a un 5% del alilboronato **27a**. Este estudio también reveló que el Cu(OTf)₂ era ligeramente más reactivo que el CuCl, por lo que se eligió el primero como catalizador óptimo para esta reacción.

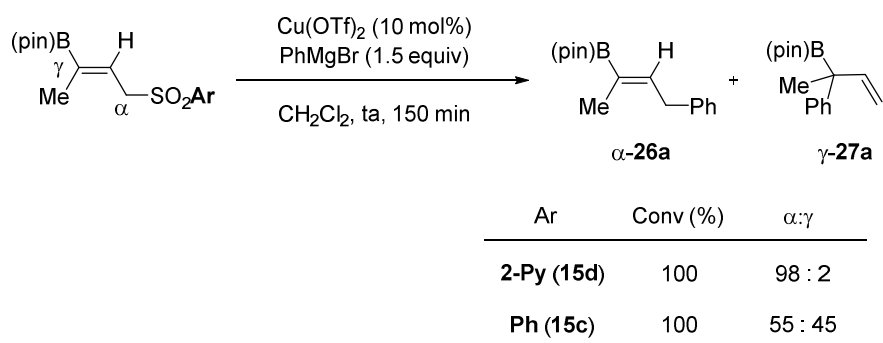
Tabla 3.13: Optimización de la carga catalítica

15d				α-26a	γ-27a
Entrada	[M]	x (mol%)	t (h)	α : γ ^a	Rdto (%) ^b
1	CuCl	10	2	98 : 2	97
2	CuCl	7	2	98 : 2	93
3	CuCl	5	6	96 : 4	68
4	Cu(OTf) ₂	10	2	98 : 2	97
5	Cu(OTf) ₂	7	2	98 : 2	97 (77) ^c
6	Cu(OTf) ₂	5	6	95 : 5	79

^aRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bRendimiento de producto final (isómero α) analizado mediante CG empleando hexadecano como estándar interno. ^cEntre paréntesis, rendimiento aislado de producto puro tras columna cromatográfica.

En este caso comprobamos también el efecto del grupo SO₂(2-Py) en la reactividad y regioselectividad de la sustitución alílica. Para ello, se sometió el compuesto análogo con un grupo SO₂Ph **15c** a las condiciones anteriormente optimizadas (Esquema 3.78). Aunque la reacción se completó igualmente en 150 minutos, en este caso se obtuvo una mezcla prácticamente equimolecular de los isómeros de ataque α y γ (α : γ = 55 : 45). Este resultado evidencia la importancia del grupo SO₂(2-Py) a la hora de dirigir el ataque nucleófilo selectivamente a la posición α del sistema alílico.

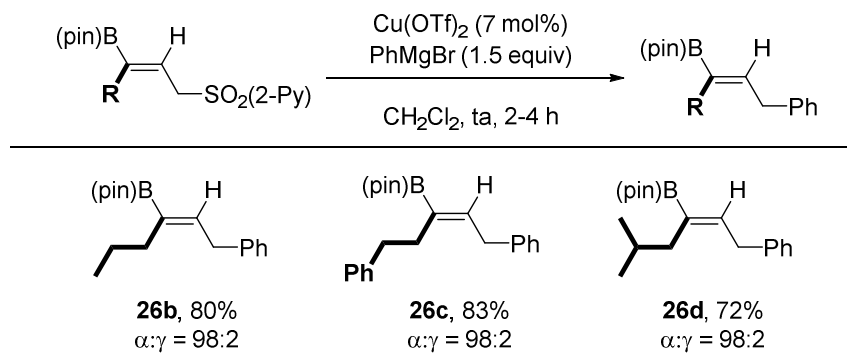
Capítulo 3



Esquema 3.78

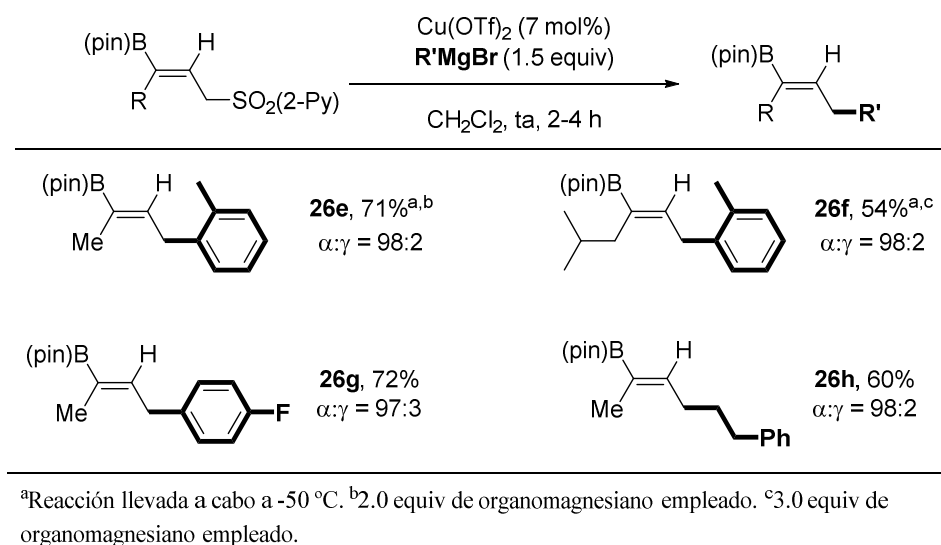
- *Alcance estructural de la sustitución alílica de vinilboronatos trisustituídos*

Con las condiciones de reacción optimizadas evaluamos el alcance estructural de la sustitución alílica de vinilboronatos trisustituídos. Comenzamos analizando la versatilidad en cuanto a la sustitución en el vinilboronato en la reacción de los derivados **15r** (R = *n*Pr), **15u** (R = fenetilo) y **15s** (R = *i*Bu) con bromuro de fenilmagnesio. Como se muestra en el Esquema 3.79, la reacción toleró otros sustituyentes alquílicos como grupos propilo (producto **26b**, 80%) y fenetilo (producto **26c**, 83%), así como grupos más voluminosos con ramificación en β como un isopropilo (producto **26d**, 72%). En todos los casos se detectó exclusivamente el isómero correspondiente al ataque α como producto de reacción.



Esquema 3.79

En cuanto al organomagnesiano, reactivos de naturaleza aromática tanto ricos en electrones como como pobres en electrones resultaron compatibles, incluyendo derivados orto-sustituídos (productos **26e-g**, 54-72% de rendimiento) (Esquema 3.80). Los reactivos de alquilmagnesio, como el bromuro de fenetilmagnesio, también participaron eficazmente en la reacción (producto **26h**, 60%). En todos los casos estudiados se obtuvo el producto de ataque en el extremo α como único producto de la reacción.

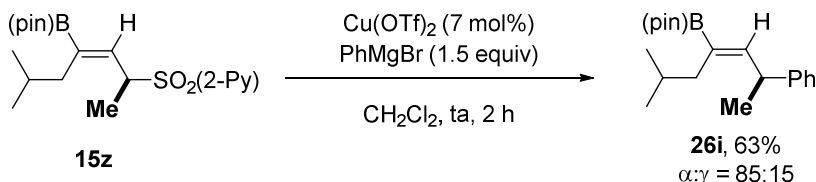


Esquema 3.80

Estos buenos resultados nos llevaron a explorar los vinilboronatos trisustituídos ramificados en la posición alílica como el compuesto **15z** (Esquema 3.81), pensando que el mayor impedimento estérico en dicha posición podría invertir la regioselectividad del proceso de sustitución alílica, conduciendo en este caso al producto de ataque en la posición γ (alilboronato) de forma mayoritaria. Sin embargo, esta hipótesis resultó no ser válida ya que al someter el sustrato **15z** a las condiciones optimizadas de reacción se observó únicamente un ligero descenso de la α -regioselectividad del ataque (producto **26i**, $\alpha:\gamma = 85 : 15$). Afortunadamente, en este caso el vinilboronato **26i** pudo aislarse

Capítulo 3

como único isómero en el proceso de separación por columna cromatográfica, aislándose el producto puro con un 63% de rendimiento.

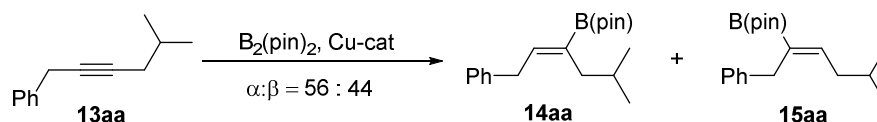


Esquema 3.81

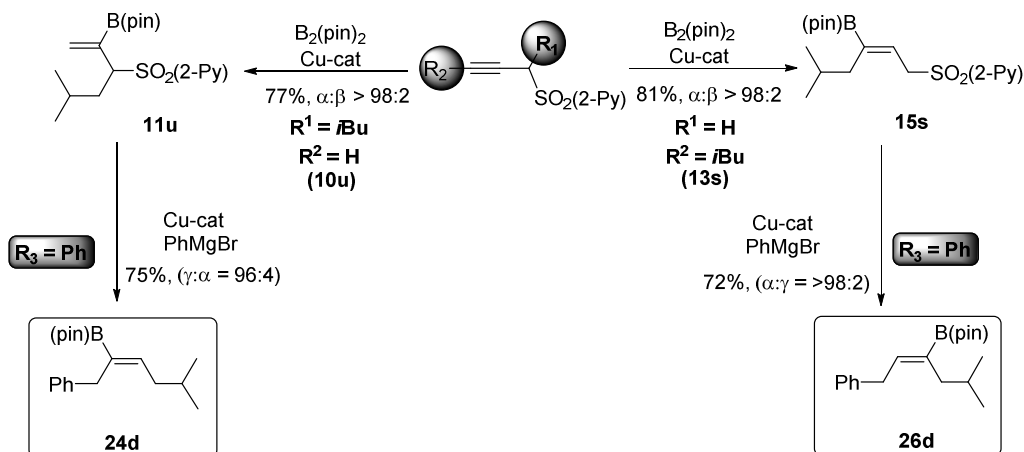
Es importante destacar que esta metodología de sustitución alílica sobre vinilboronatos trisustituídos (producto de borilación de alquinos internos) complementa a la perfección la desarrollada para los alquienilboronatos 1,1-disustituídos (producto de borilación de alquinos terminales). Si bien previamente hemos demostrado que es posible acceder a partir de alquinos terminales convenientemente funcionalizados a los dos regioisómeros de hidroboração formal de un dialquil alquino interno (Esquema 3.76); en este caso nos propusimos acceder a los dos regioisómeros del bencil isobutil acetileno **13aa** a partir de un alquino terminal o un alquino interno conveniente funcionalizado en la posición propargílica (R_1) y acetilénica (R_2) aplicando la secuencia de borilación-sustitución alílica empleando en ambos casos bromuro de fenilmagnesio (R_3).

En primer lugar, confirmamos que la borilación del alquino **13aa** en nuestras condiciones de borilación optimizadas para alquinos internos era muy poco regioselectiva (Esquema 3.82), produciéndose una mezcla 56 : 44 de los posibles productos de hidroboração formal (asignación $\alpha:\beta$ de los regioisómeros no confirmada). Sin embargo, el empleo alternativo del alquino interno **13s** convenientemente funcionalizado ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = i\text{Bu}$, Esquema 3.83) permitió, a través de la secuencia de borilación β -regioselectiva (**15s**, 81%, $\alpha:\beta = <2 : >98$) y posterior sustitución alílica con bromuro de fenil magnesio ($R_3 = \text{Ph}$, 72%, $\alpha:\gamma = >98 : 2$) acceder al producto de hidroboração formal regioselectiva del bencil isobutil acetileno (**26d**) con un rendimiento global del 58% y una selectividad superior al 98%. Con un simple intercambio de los grupos R_1 y R_2 en el alquino de partida se logró el acceso al

regioisómero complementario **24d** con un 58% de rendimiento global y una selectividad del 96% mediante la borilación del alquino terminal **10u** ($R_1 = iBu$, $R_2 = H$ 77%, >98% regioselectividad) y posterior sustitución alílica con bromuro de fenilmagnesio ($R_3 = Ph$, 75%, $\gamma:\alpha = 96:4$).



Esquema 3.82



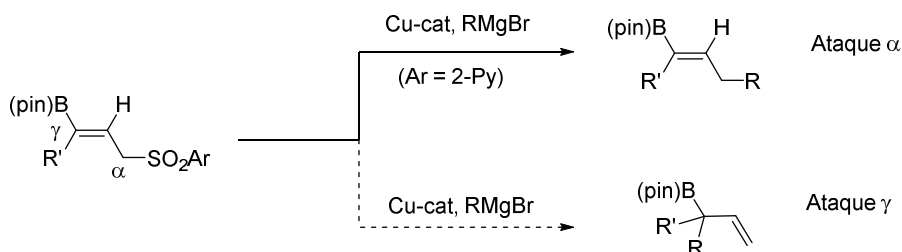
Esquema 3.83

3.4.2.4- Control de la regioselectividad de la reacción de sustitución alílica de vinilboronatos terciarios. Síntesis de alilboronatos cuaternarios

El elevado regiocontrol ejercido por el grupo $SO_2(2-Py)$ en la sustitución alílica de vinilboronatos trisustituídos ha permitido ampliar el alcance estructural de la hidroboración regiocontrolada de alquinos, proporcionando el acceso a nuevos vinilboronatos trisustituídos que no pueden prepararse por hidroboración directa de alquinos internos. Sin embargo, resultaría muy atractivo poder invertir la

Capítulo 3

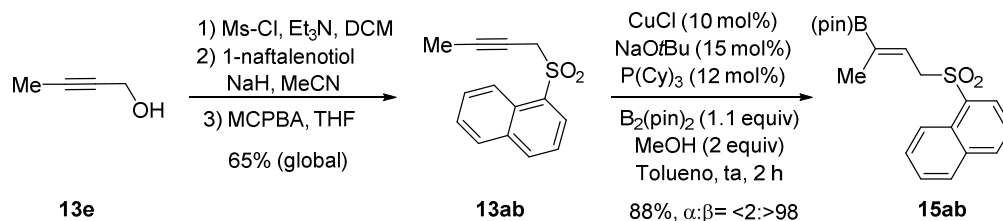
regioselectividad de esta reacción dirigiendo el ataque nucleófilo de un modo controlado a la posición γ del sistema alílico, proporcionando así una herramienta para la síntesis de alilboronatos con el átomo de boro sobre un carbono tetrasustituido (Esquema 3.84).



Esquema 3.84

Teniendo presente que los estudios de optimización realizados anteriormente (Esquema 3.78) habían evidenciado que la naturaleza aromática del grupo sulfonilo ejercía una elevada influencia en la regioselectividad de la sustitución alílica, decidimos emplear en la reacción un grupo sulfonilo con un sustituyente aromático muy voluminoso. Nuestra intención era dificultar de este modo el ataque nucleófilo en la posición α , dirigiendo éste hacia el extremo γ del sistema alílico. Para confirmar esta hipótesis, pensamos en un grupo 1-naftilsulfonilo.

La síntesis del vinilboronato requerido hacía necesaria la preparación previa de la propargil sulfona **13ab**, que se completó fácilmente a partir del 2-butinol (**13e**) mediante mesilación del alcohol libre, sustitución nucleófila del grupo mesilato con la sal sódica de 1-naftalenotiol y posterior oxidación del tioéter correspondiente con ácido metacloroperbenzoico, aislándose la propargil sulfona deseada con un rendimiento global de las tres etapas de un 65%. La borilación regioselectiva de esta propargil sulfona empleando nuestras condiciones optimizadas dio lugar al vinilboronato **15ab** con un rendimiento del 88% y unos niveles de β -regiocontrol superiores al 98% (Esquema 3.85).



Esquema 3.85

Una vez preparado el vinilboronato **15ab** con un grupo 1-naftilsulfonilo en la posición alílica, se estudió su reacción con PhMgBr en presencia de diferentes sales de cobre (Tabla 3.14). Para evaluar el efecto del mayor impedimento estérico del grupo SO₂(1-Naph) en comparación con el grupo SO₂Ph, el sustrato **15c** se sometió a idénticas condiciones de reacción, recogiendo los resultados obtenidos en la Tabla 3.14. Los resultados obtenidos resultaron ser poco homogéneos en cuanto a regioselectividad y bastante dependientes de la sal de cobre empleada como catalizador. Por ejemplo, en presencia de Cu(OTf)₂ el derivado SO₂(1-Naph) proporcionó mejores niveles de α -regiocontrol que el correspondiente fenilsulfonil-derivado (entrada 1). Por el contrario, empleando CuBr•SMe₂ o CuTC, el sustrato **15ab** [R = SO₂(1-Naph)] resultó ser más γ -selectivo que el fenilsulfonil-derivado **15c** (entradas 2 y 3). Sin embargo, de manera sorprendente y con independencia del grupo sulfonilo SO₂Ph o SO₂(1-Naph), la reacción en ausencia de cobre se completó tras 90 minutos a temperatura ambiente, al igual que en presencia de metal, para proporcionar los productos de sustitución en la posición γ con completo regiocontrol (entrada 4). El alilboronato **27a** se aisló puro con buen rendimiento (72% y 74%, a partir de **15c** y **15ab** respectivamente) tras purificación por columna cromatográfica y resultó ser un compuesto con una excelente estabilidad química.

Tabla 3.14: Estudios de optimización de la reacción de sustitución alílica en arilsulfonas

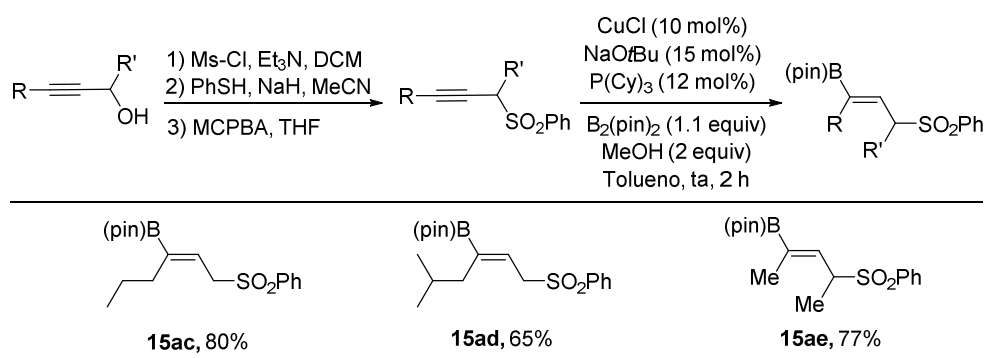
$$\text{(pin)B} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{Me} \end{array} \text{C}=\text{C} \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ ta, 90 min}]{\text{M (10 mol\%), PhMgBr (1.5 equiv)}} \text{(pin)B} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{Me} \end{array} \text{C}=\text{C} \text{CH}_2\text{Ph} + \text{(pin)B} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{Me} \end{array} \text{C}=\text{C} \text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_3$$

15c, Ar=Ph **α-26a** **γ-27a**
15ab, Ar=1-Naph

Entrada	Metal (10 mol%)	Ratio α:γ ^a		Conv (%) ^b	
		Ar = Ph	Ar = 1-Naph	Ar = Ph	Ar = 1-Naph
1	Cu(OTf) ₂	55:45	61:39	100	100
2	CuBr•SMe ₂	50:50	30:70	100	100
3	CuTc	37:63	20:80	100	100
4	--	2:98	2:98	100 (72) ^c	100 (74) ^c

^aRatio de isómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^bConversiones analizadas por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^cRendimiento final de producto aislado tras columna cromatográfica.

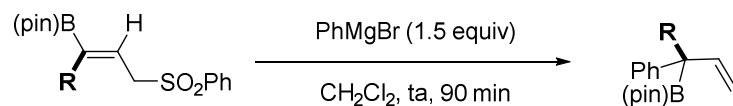
En vista de la completa inversión de la regioselectividad en el ataque nucleófilo observada en ausencia de catalizador de cobre, decidimos evaluar brevemente la versatilidad de esta reacción en cuanto a la sustitución en el vinilboronato. Para ello, se emplearon como productos de partida los derivados **15ac-15ae**, con un grupo SO₂Ph en la posición alílica, que fueron sintetizados empleando una secuencia similar de reacción a la desarrollada para la obtención del sustrato **15ab** (Esquema 3.86).



Esquema 3.86

Desafortunadamente, cuando sometimos a la reacción de sustitución alílica en idénticas condiciones el sustrato **15ac**, con un sustituyente algo más voluminoso que un grupo metilo ($\text{R} = n\text{Pr}$), éste condujo a una mezcla compleja de reacción, mientras que la presencia de un sustituyente isopropilo (sustrato **15ae**, $\text{R} = i\text{Pr}$) hizo al sustrato inerte en la reacción de sustitución, recuperándose en este caso el material de partida inalterado (Tabla 3.15).

Tabla 3.15: Alcance estructural de la reacción de formación de alilboronatos

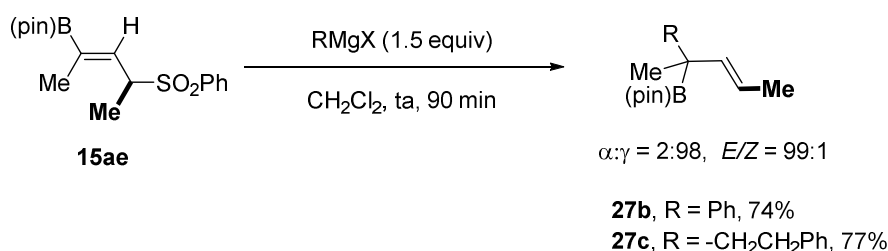


Entrada	R (sustrato)	Ratio $\alpha:\gamma^a$	Producto	Rdto (%)
1	Me (15c)	2:98	27a	72
2	<i>n</i> Pr (15ac)	--	--	Mezcla compleja
3	<i>i</i> Pr (15ad)	--	--	0% ^b

^a Ratio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Producto de partida recuperado.

Entonces decidimos evaluar la tolerancia de esta reacción a la sustitución en la posición alílica, que implica un aumento del impedimento estérico en una posición más alejada del sitio reactivo (Esquema 3.87). La reacción del vinilboronato ramificado **15ae** con PhMgBr condujo limpiamente al producto de sustitución en la posición γ (**27b**), que se aisló con un 74% de rendimiento y con completa regio- ($\alpha:\gamma = 2 : 98$) y estereocontrol²⁰² ($E/Z = >99 : <1$). Un resultado con la misma eficacia se obtuvo al efectuar la reacción de sustitución alílica sobre este mismo sustrato empleando en este caso un reactivo de Grignard de naturaleza alquílica como el cloruro de fenetilmagnesio, que proporcionó el producto **27c** con un 77% de rendimiento y completa regio- y estereoselectividad.

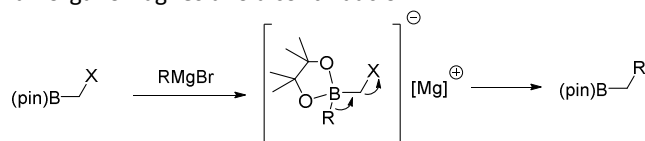
²⁰² La estereoquímica del doble enlace se determinó en base a los valores observados de las constantes de acoplamiento ³*J*_{HH} entre los protones alquénílicos, que en el caso del sustrato **27b** resultó tener un valor ³*J*_{HH} = 15.6 Hz, mientras que en el caso del sustrato **27c** el valor fue de ³*J*_{HH} = 15.8 Hz, encontrándose estos valores dentro del rango usual de alquenos disustituídos de configuración trans (³*J*_{HH} = 12–18 Hz). De manera adicional, se realizó un experimento 2D NOESY de ambos compuestos, observándose una ausencia de efecto nuclear Overhauser entre los protones alquénílicos, patrón típico de alquenos disustituídos de configuración trans.



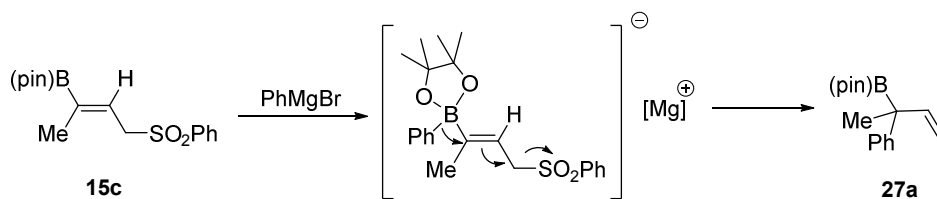
Esquema 3.87

Una posible explicación de esta sorprendente completa inversión de la regioselectividad en favor del ataque en la posición γ del sistema alílico en ausencia de metal podría explicarse considerando que el sustrato experimenta una reacción de Matteson viníloga.²⁰³ En esta reacción, el grupo funcional boronato interaccionaría en una etapa inicial con el organomagnesiano formando un complejo “ato” cuaternario, que posteriormente experimentaría una migración de tipo 1,2 con eliminación del grupo arilsulfonilo para dar lugar al producto de homologación viníloga (Esquema 3.88).²⁰⁴ Esta hipótesis permitiría explicar el motivo por el cual un aumento del impedimento estérico del sustituyente sobre el carbono reactivo da lugar a conversiones muy bajas o a la total inhibición de la reacción, en lugar de observarse un aumento de la proporción del producto de ataque a la posición α en el medio de reacción.

²⁰³ Para una revisión de la reacción de Matteson, véase: a) D. S. Matteson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1535. b) D. S. Matteson, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10555. Véase un esquema general simplificado de la reacción con un organomagnesiano a continuación:



²⁰⁴ Para ejemplos seleccionados de reacción de Matteson viníloga, véase: a) M. Lombardo, S. Morganti, M. Tozzi, C. Trombini, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2823. b) F. Possémé, M. Deligny, F. Carreaux, B. Carboni, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 984.



Esquema 3.88

3.5- DESARROLLO DE UNA VERSIÓN “ONE-POT” PARA LA SECUENCIA BORILACIÓN /SUSTITUCIÓN ALÍLICA

Las estrategias de síntesis “one-pot” permiten incrementar la eficiencia de un proceso químico ya que implica la realización múltiples transformaciones sucesivas sobre un sustrato en una sola etapa de síntesis. De esta manera, se evitan operaciones tediosas de separación y purificación de intermedios, a la vez que se suele incrementar el rendimiento global, lo que supone un ahorro sustancial tanto económico como de tiempo.

Teniendo en cuenta que tanto la reacción de borilación de alquinos como la de sustitución alílica de los vinilboronatos resultantes son procesos catalizados por Cu, nos planteamos la posibilidad de efectuar las dos reacciones en una única operación sintética.²⁰⁵ Aunque de lograrse este reto dotaría a nuestra metodología de un mayor atractivo sintético, no está exento de complicaciones potenciales tales como:

i) Un proceso “one-pot” exige que ambos procesos operen eficazmente empleando la misma fuente de cobre y el mismo disolvente.

ii) El exceso de MeOH empleado en la etapa de borilación reaccionaría con el organomagnesiano necesario en la etapa de sustitución alílica, generando sales metálicas que podrían no ser inocuas en la segunda etapa.

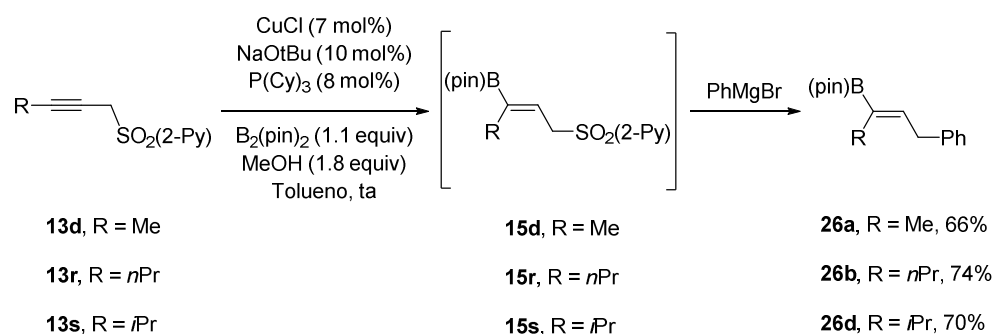
Con respecto al primer problema, la reacción de sustitución alílica con vinilboronatos sulfonilados en la posición alílica catalizada por cobre había demostrado ser poco sensible a la naturaleza de la sal metálica (Cu^{I} o Cu^{II}) y al efecto del disolvente, además de no requerir ligando, por lo que decidimos aplicar en el proceso “one-pot” el sistema

²⁰⁵ El desarrollo de un proceso “one-pot” para la secuencia borilación/sustitución alílica ha sido desarrollado en colaboración con el Dr. Pablo Mauleón

catalítico optimizado para la borilación de alquinos (CuCl , PR_3 , tolueno). Por otra parte, el impacto de la presencia de MeOH en el medio de reacción podría minimizarse reduciendo lo más posible la cantidad de éste aditivo prótico en la etapa de borilación y empleando un exceso de reactivo de Grignard para garantizar una buena conversión en la etapa de sustitución alílica.

Con esta premisas sometimos a la propargil sulfona **13d** a la reacción de borilación con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1.1 equiv) en presencia de CuCl (7 mol%), $\text{P}(\text{Cy})_3$ (8 mol%) NaOtBu (10 mol%) y MeOH 1.8 equiv) en tolueno a temperatura ambiente. Una vez se observó por cromatografía en capa fina que se había completado la reacción de borilación, se añadió a la mezcla 2.5 equivalentes de PhMgBr . Tras agitar la mezcla resultante durante 3 horas se aisló el vinilboronato **26a** con un 66% de rendimiento. Es interesante destacar que este rendimiento es superior al rendimiento global previamente observado para la obtención de **26a** aislando el vinilboronato intermedio (producto **15a**, borilación: 80%, sustitución alílica: 77%; rendimiento global: 62%) (Esquema 3.89). Esta misma tendencia, incluso más acusada con respecto al resultado anterior, se observó en la reacción “*one-pot*” de borilación y sustitución alílica con PhMgBr (en este caso 3 equivalentes) de los alquinos internos **13r** (producto **26b**, 74%) y **13s** (producto **26d**, 70%).

Capítulo 3

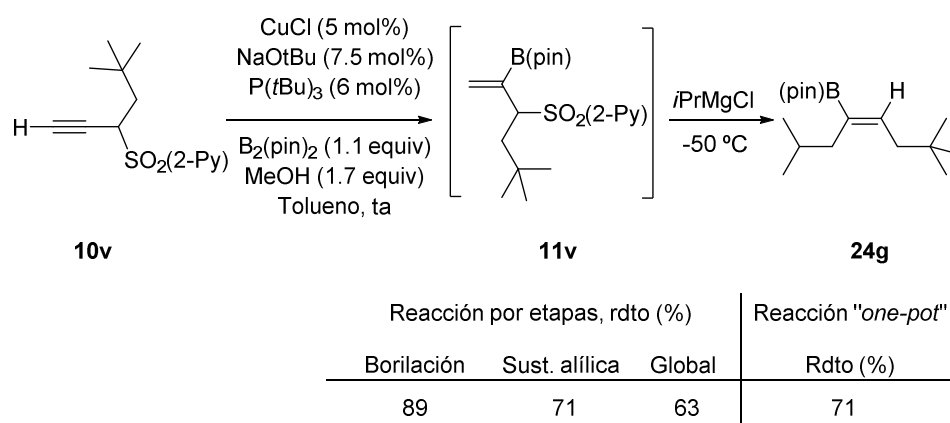


Producto	Reacción por etapas, rdto (%)			Reacción "one-pot"
	Borilación	Sust. alílica	Global	Rdto (%)
26a , R = Me	80	77	62	66
26b , R = <i>n</i> Pr	69	80	55	74
26d , R = <i>i</i> Pr	81	72	58	70

Esquema 3.89

Para demostrar que la eficacia de esta versión “*one-pot*” era igualmente aplicable a alquinos terminales, elegimos la propargil sulfona α -sustituída con un grupo neopentilo **10v** (Esquema 3.90). Tras completarse la reacción de borilación en las condiciones optimizadas reduciendo la cantidad de MeOH a 1.7 equivalentes [CuCl (5 mol%), PrBu_3 (6 mol%), NaOtBu (7.5 mol%), tolueno, ta] la mezcla resultante se enfrió a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ antes de adicionar $i\text{PrMgBr}$ (2.5 equiv).²⁰⁶ Después de 40 minutos de reacción a esta temperatura, se aisló el vinilboronato trisustituído **24g** con un 71% de rendimiento, de nuevo superior al rendimiento global obtenido para la síntesis por etapas de dicho producto (borilación: 89%, sustitución alílica: 71%; global: 63%)

²⁰⁶ El empleo de bajas temperaturas era esencial para un control eficaz de la estereoselectividad del doble enlace formado en la etapa de sustitución alílica.



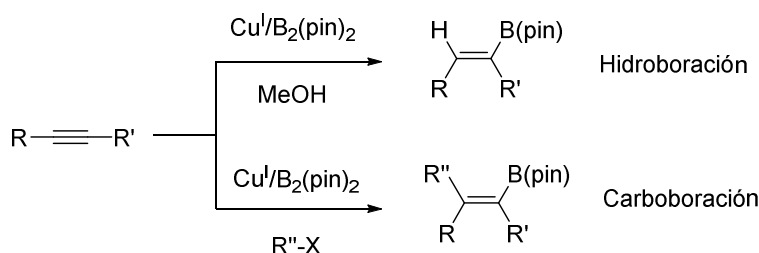
Esquema 3.90

3.6-REACCIÓN DE CARBOBORACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUINOS

El mecanismo de reacción aceptado de la borilación catalizada por Cu sobre triples enlaces implica la formación de un intermedio organocuprato, que se origina en la etapa de inserción del alquino en el enlace B-Cu del complejo fosfina-borilcobre. Aunque la presencia de metanol en el medio provoca la rápida reacción de este intermedio metálico a través de una metanolisis para dar lugar al producto de hidroboração formal del triple enlace, se podría llegar a plantear en su lugar una estrategia de captura del intermedio organocuprato con un electrófilo adecuado para obtener, de manera alternativa, el producto de carboboración (Esquema 3.91).²⁰⁷

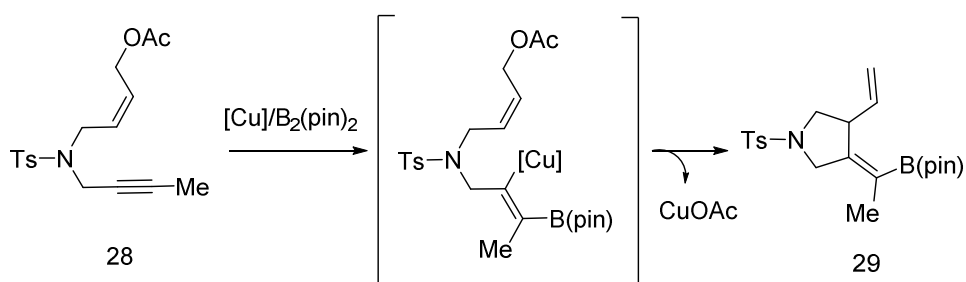
²⁰⁷ Para una extensa revisión sobre la química de organocupratos, véase: a) *Organocopper Reagents: A practical Approach*, J. R. K. Taylor, Oxford University Press, 1994. b) *The Chemistry of Organocopper Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, John Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 2009.

Capítulo 3



Esquema 3.91

En este contexto, nos planteamos la hipótesis de capturar el intermedio organocuprato con un electrófilo adecuado de manera intramolecular.²⁰⁸ Para ello, llevamos a cabo el diseño del sustrato 28, portador de un alquino interno y un grupo alílico estratégicamente posicionado. Este grupo podría experimentar una potencial reacción de sustitución alílica intramolecular al reaccionar con un alquenilcuprato, que se formaría in situ en una etapa previa vía borilcupración del triple enlace (Esquema 3.92).



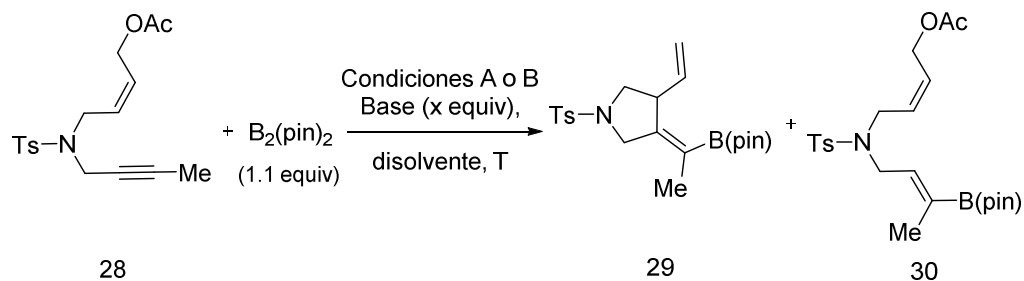
Esquema 3.92

²⁰⁸ Para la primera descripción de la reacción de carboboración empleando el sistema catalítico $\text{Cu/B}_2(\text{pin})_2$ y halogenuros de alquilo como electrófilos para dar lugar a la formación de vinilboronatos di y trisustituidos, véase: a) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. G. Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165. Para ejemplos posteriores, véase: b) H. Yoshida, I. Kageyuki, K. Takaki, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 952. c) K. Kubota, E. Yamamoto, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2635. Para un ejemplo reciente de aminoboración, véase: d) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4934.

Iniciamos el estudio de la reacción dominó de borilación-sustitución alílica intramolecular realizando variaciones en las condiciones de reacción optimizadas para la borilación de alquinos internos (Tabla 3.16, condiciones A). A pesar de la ausencia de metanol en el medio, en todos los experimentos se observó una fuerte tendencia a la formación del compuesto de hidroboração (entradas 1-6). El empleo de cantidades estequiométricas de base favoreció ligeramente la obtención del producto de trapping electrofílico intramolecular (entradas 1-4), aunque un aumento de la temperatura demostró ser perjudicial para la ciclación (entrada 5). El empleo de cantidades superestequiométricas de base mejoró el ratio de productos, aunque el producto de ciclación siguió observándose en proporciones minoritarias (entrada 6). Visto el poco éxito obtenido, decidimos utilizar el sistema catalítico propuesto por el grupo de Yoshida^{208b} (condiciones B) con la esperanza de poder incrementar la velocidad de reacción de ciclación con respecto a la reacción de protonación del intermedio alquenilcuprato (entradas 7-10). La reacción a temperatura ambiente arrojó un resultado esperanzador, observándose el producto de ciclación en proporción mayoritaria (82%, entrada 7) aunque con conversiones incompletas. Sin embargo, un aumento de temperatura hasta los 50 °C permitió alcanzar una completa conversión (entrada 9). El empleo de la base en disolución permitió acceder al producto de ciclación con una selectividad del 95% y un rendimiento aislado de 65% (entrada 10).

Capítulo 3

Tabla 3.16: Optimización de la condiciones de reacción de carboboración



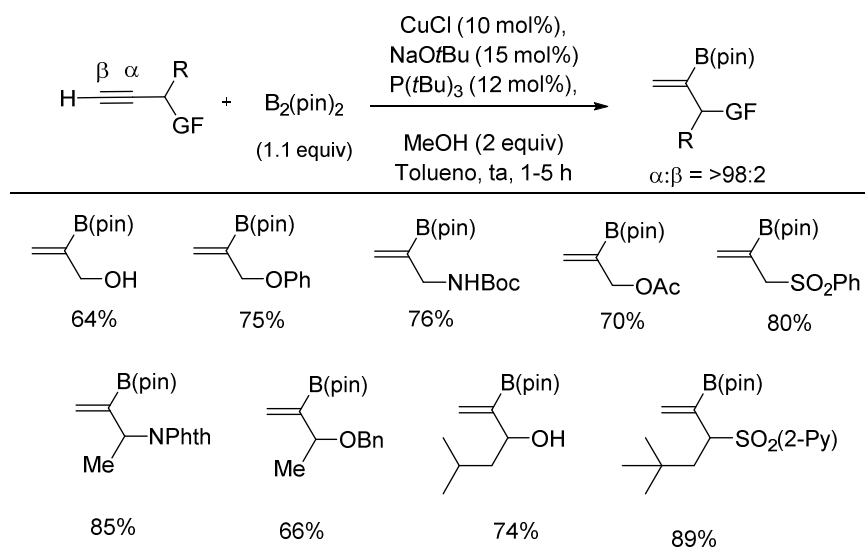
Entrada	Cond. ^a	Base (x equiv)	Disolvente	T (°C)	Conv (%) ^b	Ratio XX:XX ^c
1	A	NaOtBu ^d (0.15)	Tolueno	ta	100	0 : 100
2	A	NaOtBu ^c (0.15)	Tolueno	ta	100	0 : 100
3	A	NaOtBu ^d (0.15)	THF	ta	100	0 : 100
4	A	NaOtBu ^d (1.1)	Tolueno	ta	100	27 : 73
5	A	NaOtBu ^d (1.1)	Tolueno	50 °C	100	5 : 95
6	A	NaOtBu ^d (2.0)	Tolueno	ta	100	40 : 60
7	B	KOtBu ^f (1.5)	DMF	ta	70	82 : 18
8	B	KOtBu ^f (1.5)	THF	ta	60	50 : 50
9	B	KOtBu ^f (1.5)	DMF	50 °C	100 (51)	82 : 18
10	B	KOtBu ^g (1.5)	DMF	50 °C	100 (65)	95 : 5

^a Condiciones A: CuCl (10 mol%), PCy₃ (12 mol%). Condiciones B: Cu(OAc)₂ (5 mol%), PCy₃ (15 mol%). ^bEntre paréntesis, rendimiento de compuesto aislado tras columna cromatográfica. ^cRatio de regioisómeros analizado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^dNaOtBu sólido. ^eNaOtBu 2.0 M en THF. ^fKOtBu sólido. ^gKOtBu 1.0 M en THF

3.7- CONCLUSIONES

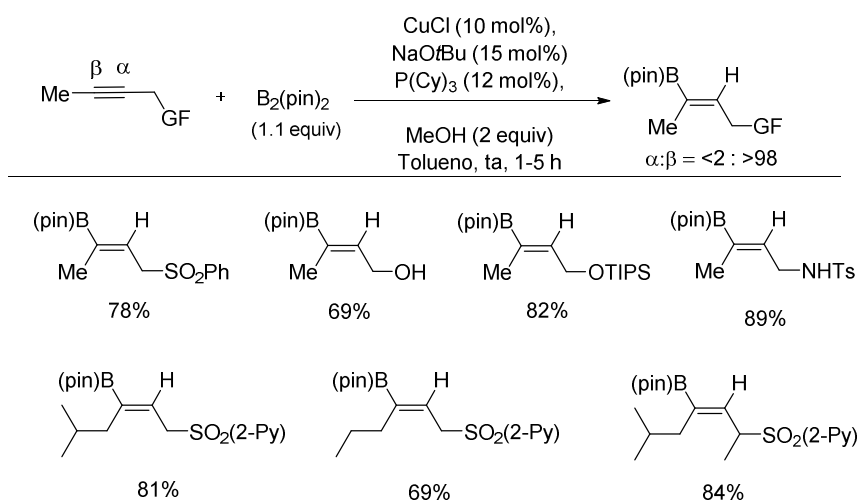
Los procesos de borilación de alquinos con $B_2(\text{pin})_2$ catalizados por Cu han experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años debido a las suaves condiciones de reacción, su excepcional tolerancia funcional y los extraordinarios niveles de regioselectividad encontrados. En este contexto, y en el marco de esta tesis doctoral, la investigación descrita en este capítulo ha dado lugar a las siguientes aportaciones:

1. Se ha desarrollado un nuevo método general de borilación altamente α -regioselectivo de alquinos terminales portadores de una función S, O o N en la posición propargílica. Dicho método proporciona acceso directo a vinilboronatos ramificados, que es la selectividad opuesta a la típicamente observada en la hidroboración de alquinos terminales. Además de la presencia de un heteroátomo polar en la posición propargílica, el empleo de $P(t\text{Bu})_3$ como ligando ha resultado clave para obtener niveles elevados de reactividad y regiocontrol. La reacción tolera cargas catalíticas tan bajas como un 0.5 mol% y el escalado a cantidades de producto multigramo sin pérdida de eficacia (Esquema 3.93).



Esquema 3.93

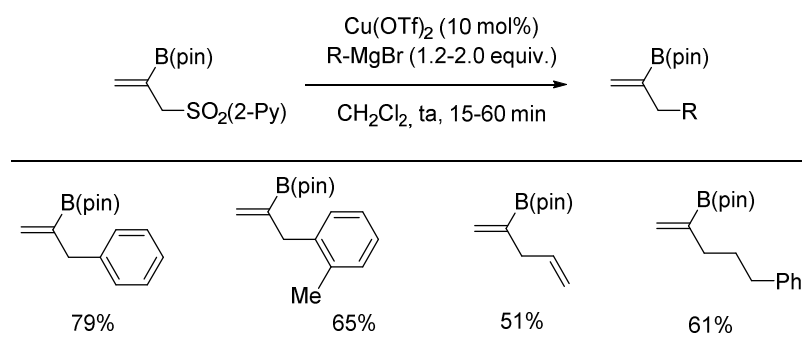
- La extensión de esta metodología a alquinos internos funcionalizados en la posición propargílica ha permitido el desarrollo de la primera reacción de hidroboración altamente regiocontrolada de dialquilalquinos simples asimétricamente sustituidos. En este caso, la reacción de borilación tuvo lugar con elevada regioselectividad en la posición β con respecto al grupo director de la posición propargílica. Para este tipo de sustratos el ligando óptimo resultó ser una trialquilfosfina algo menos impedida como la P(Cy)_3 . Estudios computacionales DFT sugieren que el origen de este regiocontrol es consecuencia de un control orbitalico, debido a la contribución de los orbitales del heteroátomo en la posición propargílica al HOMO del estado de transición, aunque los efectos estéricos tienen un papel modulador secundario de esta regioselectividad (Esquema 3.94).



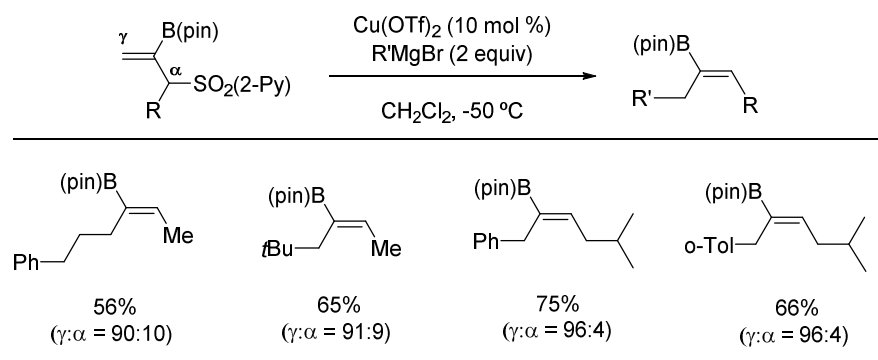
Esquema 3.94

3. El empleo de un grupo $\text{SO}_2(2\text{-Py})$ en la posición propargílica no solo sirve como controlador de la regioselectividad en la etapa de borilación sino que también permite la funcionalización posterior de los vinilboronatos resultantes mediante una reacción de sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por Cu (Esquema 3.95). En el caso de los vinilboronatos que evolucionan a través de un intermedio alílico no simétrico, se ha logrado controlar eficazmente la regioselectividad en la adición nucleófila (α o γ) y la estereoselectividad del nuevo doble enlace formado (*E* o *Z*) en función del patrón de sustitución del sustrato y las condiciones de reacción (Esquema 3.96 y Esquema 3.97). La secuencia borilación/sustitución alílica proporciona acceso a vinilboronatos di- y trisustituídos cuya obtención regiocontrolada por hidroboración directa de los correspondientes alquinos permanece aún sin documentar, incluyendo los dos regioisómeros, regioquímicamente complementarios, de hidroboración de dialquil-alquinos carentes de un grupo director o de una marcada diferenciación estérica o electrónica en sus carbonos acetilénicos (Esquema 3.98).

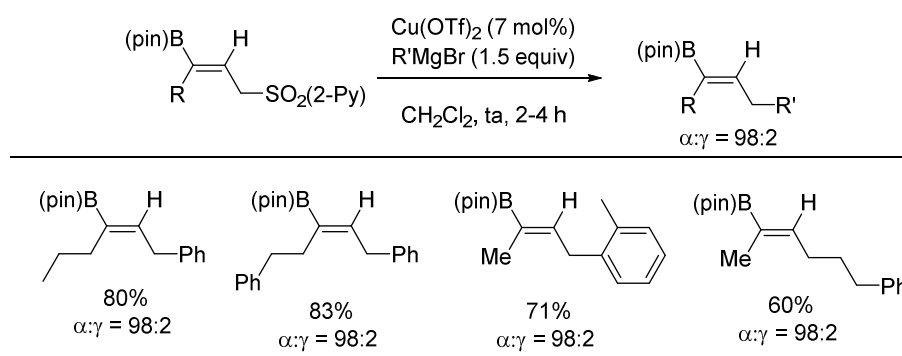
Capítulo 3



Esquema 3.95

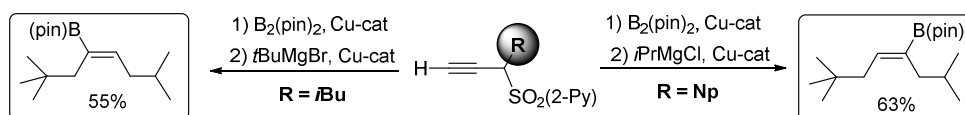


Esquema 3.96

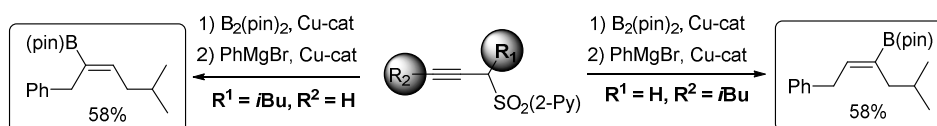


Esquema 3.97

a) A partir de alquinos terminales



b) A partir de un alquino terminal o interno

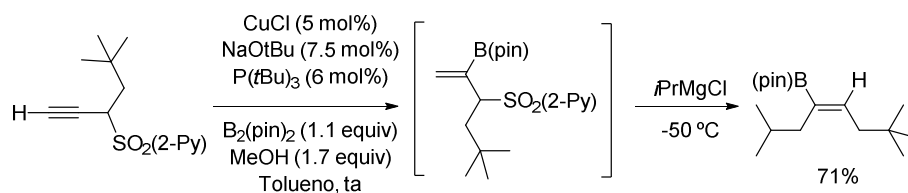


Esquema 3.98

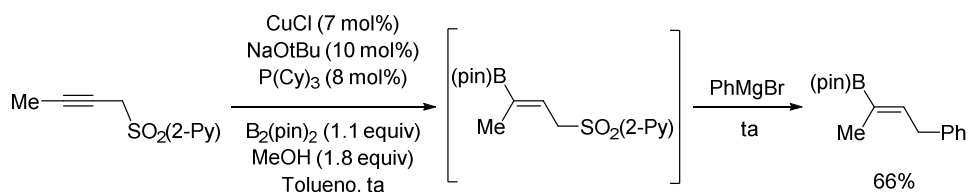
4. Se ha logrado también condensar la secuencia borilación/sustitución alílica en un proceso *tándem* “one-pot” empleando el mismo sistema catalítico de cobre para ambas reacciones. Se accede así a vinilboronatos que carecen de un grupo director de una manera más eficiente evitando la necesidad de aislar el vinilboronato sulfonilado intermedio (Esquema 3.99).

Capítulo 3

a) A partir de alquinos terminales

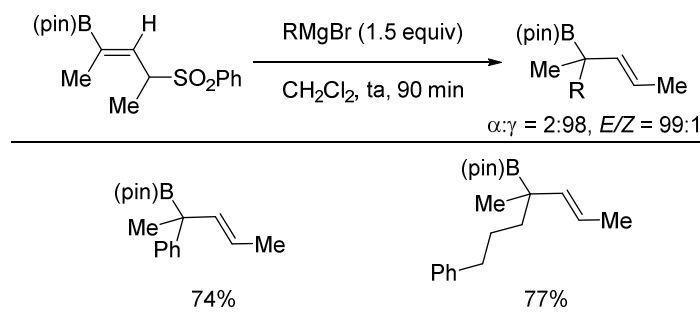


b) A partir de alquinos internos



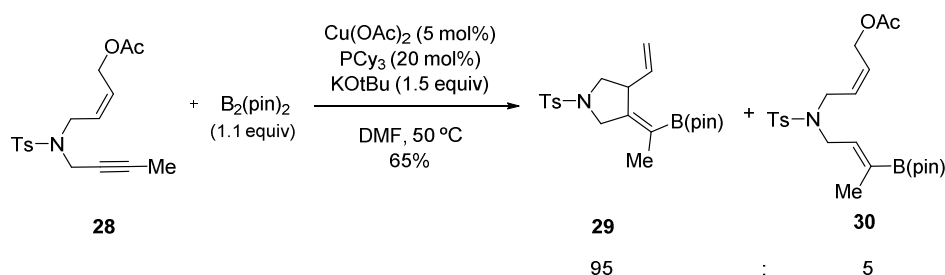
Esquema 3.99

5. El empleo de un grupo SO_2Ph como grupo saliente en la reacción de sustitución alílica de vinilboronatos procedentes de alquinos internos ha permitido invertir completamente la regioselectividad en la adición nucleófila (de α a γ) permitiendo el acceso eficazmente a alilboronatos con el átomo de boro sobre un carbono tetrasustituído. Es de destacar el excelente control de la estereoselectividad E en el nuevo doble enlace formado (Esquema 3.100).



Esquema 3.100

6. Como un paso más allá en la síntesis regio- y estereocontrolada de vinilboronatos, se ha logrado capturar el intermedio vinil-cobre resultante de la etapa de borilación con un electrófilo carbonado, resultando en un proceso de carboboración de alquinos que conduce a vinilboronatos tetrasustituidos con completo control de la regio- y estereoquímica. Para ello, se diseñó la propargilamina **28** (Esquema 3.101), un alquino interno funcionalizado en la posición propargílica y con una función acetato alílico estratégicamente situado para reaccionar con el complejo vinil-cobre intermedio. La pirrolidina producto de la ciclación borilativa de este alquino se obtiene con una muy elevada selectividad y un rendimiento aceptable (65%). Es importante destacar que hasta donde nosotros conocemos, no se ha demostrado en la bibliografía ningún procedimiento general de borilcupración/sustitución alílica de sistemas insaturados.



Esquema 3.101

PARTE EXPERIMENTAL

4.1- MATERIALES Y MÉTODOS

4.1.1- Técnicas generales

Cromatografía

- *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60, 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor soportada sobre aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo con una lámpara de UV de 254 y 365 nm y posterior revelado con permanganato potásico o el revelador de Seebach.

- *Cromatografía en columna*

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente y las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen se indican en cada caso.

- *Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)*

El exceso enantiomérico (*ee*) se ha determinado con un aparato *Agilent 1100*. La columna quirál empleada (*Daicel Chiralpak AD, IA, AS-H* o *Chiralcel OJ-H*), así como el eluyente, el flujo (mL/min), el tiempo de retención de cada enantiómero (t_r , min) y la longitud de onda de detección (λ /nm) se indican en cada caso.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se han realizado en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 Mhz respectivamente) o *AC-500* (500 y 125 Mhz respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia la señal residual del disolvente deuterado (CDCl_3 , 7.26 y 77.0 ppm). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. El equipo y los disolventes empleados se indican en cada caso. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m

Parte experimental

(multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), etc. Los espectros de ^{11}B fueron realizados en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Se han registrado en un espectrofotómetro *HP 5985* usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70 eV. Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e). También se empleó la técnica de electrospray (ESI) en un espectrofotómetro *Agilent HPLC MDS 1100* como inyector de muestra.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *Büchi B-450* en tubos capilares abiertos.

Rotación específica

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100mL) utilizados.

4.1.2- Disolventes y reactivos

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se obtuvieron de un sistema de purificación de disolventes *Innovative Technologies PureSolv-MD-4* o bien se secaron con tamiz molecular (3 o 4 Å) y se almacenaron bajo atmósfera inerte. El tamiz molecular se activó en un microondas doméstico (500 MW, 30 seg) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso tres veces. Los disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz durante una semana antes de su uso.

Reactivos

La mayoría de los reactivos utilizados se adquirieron de *Aldrich*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Johnson Matthey* y *Strem* y se utilizaron sin purificación previa.

Dentro de los apartados “*consideraciones generales*” de cada capítulo se muestran los materiales de partida cuya síntesis se encuentra descrita en la bibliografía y, por tanto, no ha sido detallada en la parte experimental.

Condiciones de reacción

De manera general, todas las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH_2Cl_2 o AcOEt), secado conjunto de las fases orgánicas con MgSO_4 y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

4.2- REACCIÓN DE BORILACIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA CATALIZADA POR COBRE SOBRE ARIL Y HETEROARIL VINIL SULFONAS.

4.2.1- Consideraciones generales

La síntesis del compuesto metil fenil sulfona,²⁰⁹ 2-piridil metil sulfona,²¹⁰ (fenilsulfonil)metilfosfonato de dietilo²¹¹ y (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo **1**,²¹² se ha llevado a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. En todos los casos los datos relativos a la caracterización de los mismos coinciden con los descritos.

²⁰⁹ D. N. Jones, M. J. Green, *J. Chem.Soc. (C)* **1967**, 532.

²¹⁰ N. Furukawa, S. Ogawa, T. Kawai, S. Oae, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1839.

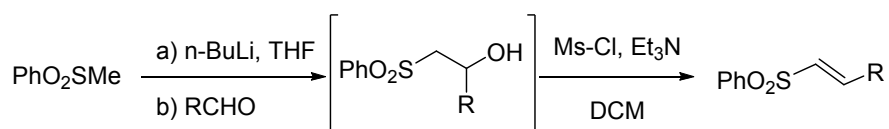
²¹¹ P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511.

²¹² P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3195.

Parte experimental

4.2.2- Síntesis de aril y heteroaril sulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas

Fenil sulfonas α,β -insaturadas β -alquilsustituidas de configuración trans

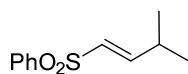


(E)-1-(fenilsulfonyl)-1-propeno (2a)²¹¹

$\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Me}$ Sobre una disolución de fenil metil sulfona (1.00 g, 6.40 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C bajo atmósfera inerte se añadió una disolución de *n*BuLi (2.5 M en hexano, 2.81 mL, 7.04 mmol). La disolución se agitó entonces a 0 °C durante 30 min. Posteriormente se volvió a enfriar a -78 °C y se llevó a cabo la adición de acetaldehído (395 μ L, 7.04 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta desaparición del producto de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Una vez completada, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (25 mL) y, *tras el proceso estándar de aislamiento*, el crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió entonces Et_3N (8.9 mL, 64 mmol) y cloruro de metanolsulfonyl (740 μ L, 9.60 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación durante toda la noche. Posteriormente, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (20 mL) y, *tras el proceso estándar de aislamiento*, se purificó el crudo obtenido por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), obteniéndose 664 mg (57%) de (E)-1-(fenilsulfonyl)-1-propeno **2a** como sólido blanco.

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 6.99 (dq, $J = 15.1, 7.0$ Hz, 1H), 6.34 (dq, $J = 15.1, 1.3$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 3H).

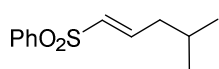
(*E*)-1-(fenilsulfonil)-3-metil-1-buteno (2d)²¹¹



Siguiendo el método general, la reacción de metil fenil sulfona (1.50 g, 9.60 mmol) con isobutiraldehído (960 μ L, 10.56 mmol) y posterior adición al crudo de reacción de Et₃N (13.3 mL, 96 mmol) y MsCl (1.11 mL, 14.40 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (5:1 hexano:acetato de etilo), al compuesto (*E*)-1-(fenilsulfonil)-3-metil-1-buteno **2d** (1.23 g, 61%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.1, 1.4 Hz, 1H), 2.56 – 2.34 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9, 6H).

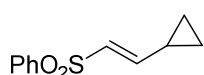
(*E*)-1-(fenilsulfonil)-4-metil-1-penteno (2c)²¹³



Siguiendo el método general, la reacción de metil fenil sulfona (1.00 g, 6.40 mmol) con 3-metilbutanal (761 μ L, 7.04 mmol) y posterior adición al crudo de reacción de Et₃N (8.9 mL, 64 mmol) y MsCl (743 μ L, 9.6 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (4:1 hexano:acetato de etilo), al compuesto (*E*)-1-(fenilsulfonil)-4-metil-1-penteno **2c** (1.05 g, 73%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.90 - 7.86 (m, 2 H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 6.98 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 6.33 (dm, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

(*E*)-1-(fenilsulfonil)-2-ciclopropil-1-eteno (2f)²¹⁴



Siguiendo el método general, la reacción de metil fenil sulfona (700 mg, 4.48 mmol) con ciclopropanocarboxaldehído (370 μ L, 4.93 mmol) y posterior adición al crudo de reacción de Et₃N (6.2 mL, 44.8 mmol) y MsCl

²¹³ H. Gais, G. S. Babu, M. Günter, P. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1464.

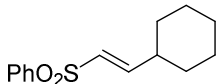
²¹⁴ N. A. Magomedov, P. L. Ruggiero, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1624.

Parte experimental

(520 μ L, 6.7 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (4:1 hexano:acetato de etilo), al compuesto (*E*)-1-(fenilsulfonyl)-2-ciclopropil-1-eteno **2f** (688 g, 73%) como un aceite amarillo.

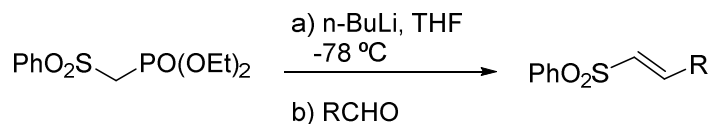
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.90 - 7.86 (m, 2 H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 6.44 (dd, *J* = 14.8, 9.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 2H).

(*E*)-1-(fenilsulfonyl)-2-ciclohexil-1-eteno (**2e**)²¹¹

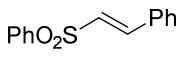
 Siguiendo el método general, la reacción de metil fenil sulfona (1.50 g, 9.60 mmol) con ciclohexanocarboxaldehído (1.28 mL, 10.56 mmol) y posterior adición al crudo de reacción de Et₃N (13.3 mL, 96 mmol) y MsCl (1.11 mL, 14.4 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (4:1 hexano:acetato de etilo), al compuesto (*E*)-1-(fenilsulfonyl)-2-ciclohexil-1-eteno **2e** (1.34 g, 56%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.90 - 7.83 (m, 2 H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 14.9, 1.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.54 (m, 5H), 1.34 - 1.06 (m, 5H).

Fenil sulfonas α,β -insaturadas β -arilsustituidas de configuración trans



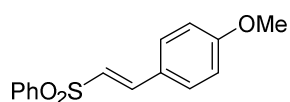
(*E*)-2-fenil-1-(fenilsulfonyl)eteno (**2b**)²¹¹

 Sobre una disolución de (fenilsulfonyl)metilfosfonato de dietilo (5.57 g, 19.05 mmol) en THF (80 mL), a -78 °C se añadió *n*BuLi (9.15 mL, 22.87mmol, 2.5 M en hexano). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 0 °C y

se agitó durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se llevó de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó benzaldehído (2.32 mL, 22.87 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente hasta desaparición total de material de partida (cromatografía en capa fina, 4 h). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (20 mL) y, tras el *proceso estándar de aislamiento*, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 4.14 g (89%) de (*E*)-2-fenil-1-(fenilsulfonil)eteno **2b** un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.90 - 7.83 (m, 2 H), 7.64 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H).

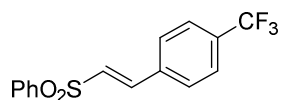
(*E*)-2-([4-metoxi]fenil)-1-(fenilsulfonil)eteno (2g**)**²¹⁵



Siguiendo el método general, la reacción de (fenilsulfonil) metilfosfonato de dietilo (600 mg, 2.05 mmol) con *p*-metoxibenzaldehído (300 μL , 2.46 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-2-([4-metoxi]fenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2g** (545 mg, 97%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.85 - 8.00 (m, 2 H), 7.50 - 7.69 (m, 4 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $J=15.3$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H).

(*E*)-2-([4-trifluorometil]fenil)-1-(fenilsulfonil)eteno (2h**)**²¹⁶



Siguiendo el método general, la reacción de (fenilsulfonil) metilfosfonato de dietilo (600 mg, 2.05 mmol) con *p*-trifluorometilbenzaldehído (328 μL , 2.46 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-2-([4-trifluorometil]fenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2h** (460 mg, 72%) como un sólido blanco.

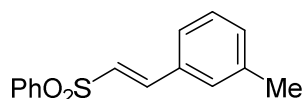
²¹⁵ J. H. Le, D. Y. Oh, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2209.

²¹⁶ Z. Wang, J. Pitteloud, L. Montes, M Rapp, D. Derane, S. F. Wnuk, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5322.

Parte experimental

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 7H), 7.04 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H).

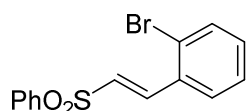
(*E*)-2-(3-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)eteno (**2i**)²¹⁷



Siguiendo el método general, la reacción de (fenilsulfonil) metilfosfonato de dietilo (600 mg, 2.05 mmol) con 3-metilbenzaldehído (290 μL , 2.46 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-2-([3-metil]fenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2i** (508 mg, 96%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.88 - 8.03 (m, 2 H), 7.48 - 7.74 (m, 4 H), 7.26 - 7.35 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H).

(*E*)-2-(2-bromofenil)-1-(fenilsulfonil)eteno (**2j**)²¹⁸



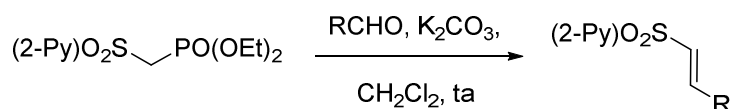
Siguiendo el método general, la reacción de (fenilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (1.2 g, 4.1 mmol) con 2-bromobenzaldehído (574 μL , 4.92 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-(2-bromofenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2j** (967 mg, 73%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.10 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.72 - 7.49 (m, 5H), 7.18-7.32 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H).

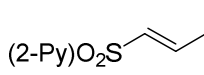
²¹⁷ G. Deng, T. Sun, J. Zhou, *Youji Huaxue*, **2012**, 32, 1872.

²¹⁸ M. Harmata, K. Rayanil, V. R. Espejo, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3214.

2-Piridil sulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas de configuración *trans*

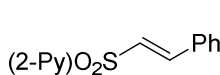


(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-1-propeno (**3a**)²¹²

 Se añadió una disolución de (2-piridilsulfonyl)metilfosfonato de dietilo (1.0 g, 3.41 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) sobre una suspensión de K₂CO₃ (707 mg, 5.11 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y posteriormente se añadió acetaldehído (287 μ L, 5.11 mmol) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se quencheó con cloruro amónico (10 mL) y, tras el *proceso estándar de aislamiento*, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 463 mg (74%) de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-1-propeno **3a** como un sólido blanco.

P.f.: 50-55 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.94 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.12 (dc, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1 H), 6.57 (dd, *J* = 15.1, 1.4 Hz, 1 H), 1.99 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 158.4, 150.2, 145.5, 138.1, 129.0, 127.0, 121.7, 17.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₈H₉NO₂S+H]⁺ 184.0426, encontrada 184.0434.

(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-2-fenil-1-eteno (**3b**)²¹⁹

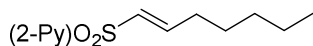
 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonyl) metilfosfonato de dietilo (1.73 g, 5.90 mmol) con benzaldehído (900 μ L, 8.85 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-2-fenil-1-eteno **3b** (1.03 g, 71%) como un sólido blanco.

²¹⁹ J. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, Org. Lett, **2008**, 10, 2315.

Parte experimental

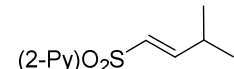
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.64 (ddd, *J* = 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.82–7.41 (m, 3H), 7.35–7.30 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H).

(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1-hepteno (3c)²¹²

 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (500 mg, 1.71 mmol) con *n*-hexanal (314 μL, 2.56 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1-hepteno **3c** (297 mg, 75%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.91 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.48 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.07 (dt, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 1 H), 6.50 (dt, *J* = 15.2, 1.4 Hz, 1 H), 2.25 (cd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2 H), 1.37 - 1.52 (m, 2 H), 1.15 - 1.34 (m, 4 H), 0.77 - 0.88 (m, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 158.4, 150.2, 150.1, 138.1, 127.4, 127.0, 121.7, 31.6, 31.0, 27.0, 22.1, 13.7. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₇NO₂S+H]⁺ 240.1052, encontrada 240.1064.

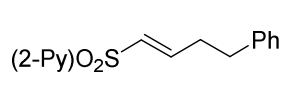
(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-3-metil-1-buten (3d)²¹²

 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (500 mg, 1.71 mmol) con isobutiraldehído (233 μL, 2.56 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-3-metil-1-buten **3d** (273 mg, 74%), como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 1 H), 6.99 (dd, *J* = 15.2, 6.2 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 15.3, 1.3 Hz, 1 H), 2.35 - 2.62 (m, 1 H), 0.95 - 1.05 (m, 6 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75

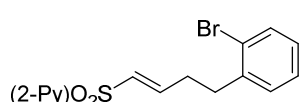
MHz): 158.2, 155.4, 150.0, 138.0, 126.9, 125.4, 121.5, 30.6, 20.5. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{10}H_{13}NO_2S+H]^+$ 212.0739, encontrada 212.0744.

(E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-fenil-1-buteno (3e)²²⁰

 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (534 mg, 1.82 mmol) con hidrocinamaldehído (360 μ L, 2.73 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-fenil-1-buteno **3e** (386 mg 77%) como un sólido blanco.

P.f.: 103-105 °C. **¹H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.68 - 8.79 (m, 1 H), 8.07 (dt, $J = 7.9$, 0.9 Hz, 1 H), 7.94 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 7.6$, 4.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.08 - 7.34 (m, 6 H), 6.56 (dt, $J = 15.2$, 1.5 Hz, 1 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H). **¹³C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.5, 150.3, 148.8, 140.0, 138.1, 128.5, 128.4, 128.3, 127.0, 126.4, 121.8, 33.8, 33.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{15}H_{15}NO_2S+H]^+$ 274.0896, encontrada 274.0904.

(E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-(2-bromofenil)-1-buteno (3f)

 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (700 mg, 2.38 mmol) con 3-(2-bromofenil)propanal (761 mg, 3.57 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:3 hexano:acetato de etilo), a (E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-(2-bromofenil)-1-buteno **3f** (711 mg, 85%) como un aceite incoloro.

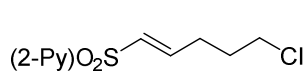
¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.03 (td, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 2 H), 7.09 - 7.38 (m, 4 H), 6.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.71 (c, $J = 7.3$ Hz, 2 H). **¹³C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.4, 150.2, 148.3, 139.2, 138.1, 132.9, 130.4, 128.6, 128.1, 127.6, 127.0, 124.2, 121.8,

²²⁰ S. F. Wnuk, P. I. Garcia, Jr., Z. Wang, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2047.

Parte experimental

34.1, 31.7. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{15}H_{14}BrNO_2S+H]^+$ 352.0001, encontrada 352.0000.

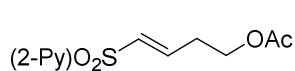
(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-5-cloro-1-penteno (**3g**)



Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (680 mg, 2.31 mmol) con 4-clorobutanal (370 mg, 3.47 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-5-cloro-1-penteno **3g** (411 mg, 72%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.74 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.96 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H), 7.11 (dt, J = 15.2, 6.8 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.57 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.44 - 2.57 (m, 2 H), 1.92 - 2.07 (m, 2 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 158.4, 150.3, 147.9, 138.2, 128.9, 127.1, 121.8, 43.6, 30.2, 28.8. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{10}H_{12}ClNO_2S+H]^+$ 246.0350, encontrada 246.0349.

(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-acetiloxi-1-buteno (**3h**)

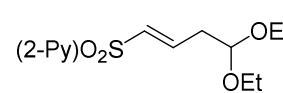


Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (319 mg, 1.08 mmol) con 3-acetyloxipropanal (189 mg, 1.63 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:3 hexano:acetato de etilo), a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-acetiloxi-1-buteno **3h** (137 mg, 50%) como un sólido blanco.

P.f.: 54-56 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): 8.70 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.94 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.05 (dt, J = 15.2, 6.8 Hz, 1 H), 6.64 (dt, J = 15.2, 1.4 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.61 (cd, J = 6.5, 1.3 Hz, 2 H), 1.92 - 2.04 (s, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 170.6, 158.1,

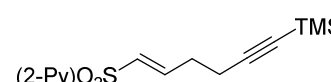
150.2, 144.9, 138.1, 129.9, 127.1, 121.8, 61.4, 30.8, 20.6. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{11}H_{13}NO_4S+H]^+$ 256.0638, encontrada 256.0638.

(E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4,4-dietoxi-1-buteno (3i)

 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (530 mg, 1.80 mmol) con 3,3-dietoxipropanal (394 mg, 2.70 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:3 hexano:acetato de etilo), a (E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4,4-dietoxi-1-buteno **3i** (229 mg, 44%) como un aceite incoloro.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.94 (td, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1 H), 7.44 - 7.60 (m, 1 H), 7.08 (dt, $J = 14.3$, 6.7 Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 4.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.73 (m, 4 H), 2.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H). **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.5, 150.2, 144.6, 138.1, 130.0, 127.0, 121.8, 100.6, 61.8, 36.5, 15.2. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{13}H_{19}NO_4S+Na]^+$ 308.0927, encontrada 308.0925.

(E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-6-trimetilsilil-hex-5-in-1-eno (3j)

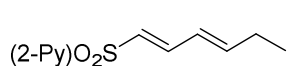
 Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (500 mg, 1.70 mmol) con 5-trimetilsilil-4-pentinal (394 mg, 2.56 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:3 hexano:acetato de etilo), a (E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-6-trimetilsilil-hex-5-in-1-eno **3j** (244 mg, 51%) como un sólido blanco.

P.f.: 52-55 °C. **1H RMN** ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.94 (td, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 7.6$, 4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.12 (dt, $J = 15.2$, 6.1 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 2.36 - 2.60 (m, 4 H), 0.09 (s, 9 H). **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.5, 150.4, 147.3, 138.2, 128.9, 127.1, 121.9, 104.4, 86.6,

Parte experimental

30.8, 18.3, 0.0. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{14}H_{19}NO_2SSi+H]^+$ 294.0978, encontrada 294.0973.

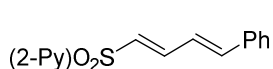
(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1,3-hexadieno (**3k**)



Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (600 mg, 2.04 mmol) con (*E*)-2-pentenal (315 μ L, 3.06 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1,3-hexadieno **3k** (273 mg, 60%) como un aceite incoloro.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.72 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.92 (td, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, $J = 7.6$, 4.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 14.9$, 10.7 Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 6.26 - 6.40 (m, 1 H), 6.16 (dd, $J = 15.5$, 10.7 Hz, 1 H), 2.22 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H). **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.9, 150.3, 149.8, 145.6, 138.1, 126.9, 125.3, 124.7, 121.7, 26.1, 12.5. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{11}H_{13}NO_2S+Na]^+$ 246.0559, encontrada 246.0562.

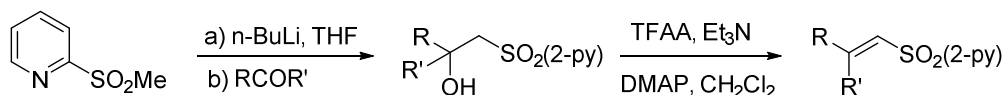
(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-fenil-1,3-butadieno (**3l**)



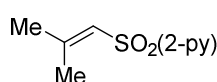
Siguiendo el método general, la reacción de (2-piridilsulfonil)metilfosfonato de dietilo (400 mg, 1.36 mmol) con cinamaldehído (260 μ L, 2.05 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-fenil-1,3-butadieno **3l** (192 mg, 52%) como un aceite incoloro.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.94 (td, $J = 7.8$, 1.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.63 (m, 7 H), 7.03 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 15.7$, 10.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H). **^{13}C RMN** ($CDCl_3$, 75 MHz): 158.8, 150.3, 145.0, 143.6, 138.1, 135.3, 129.8, 128.9, 127.5, 127.0, 126.5, 123.7, 121.8.

2-Piridil sulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas.



2-((2-metilprop-1-en-1-il)sulfonyl)piridina (**8a**)²²¹



Sobre una disolución de 2-piridil metil sulfona (1.00 g, 6.40 mmol) en THF (25 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera inerte se añadió una disolución de nBuLi (2.5 M en hexano, 2.81 mL, 7.04 mmol).

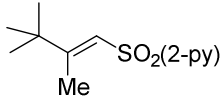
La disolución se agitó entonces a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Posteriormente se volvió a enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se llevó a cabo la adición de dimetilcetona (520 μL , 7.04 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta desaparición del producto de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Una vez completada, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (25 mL) y, tras *el proceso estándar de aislamiento*, el crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL), se añadió DMAP (78 mg, 0.64 mmol) y se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió entonces Et_3N (1.78 mL, 12.8 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1.33 mL, 9.60 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación durante toda la noche. Posteriormente, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (20 mL) y, tras *el proceso estándar de aislamiento*, se purificó el crudo obtenido por cromatografía en columna (2:1 hexano:acetato de etilo), obteniéndose 354 mg (28%) de 2-((2-metilprop-1-en-1-il)sulfonyl)piridina **8a** como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.73 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1 H), 8.10 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.94 (td, $J=7.5, 1.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

²²¹ J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. France*, **1993**, 130, 856.

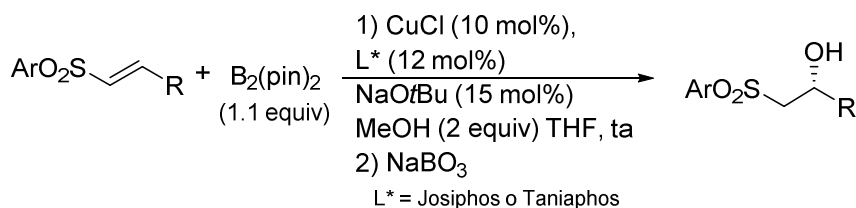
Parte experimental

(*E*)-2-((2,3,3-trimetilbut-1-en-1-il)sulfonyl)piridina (**8b**)²²²

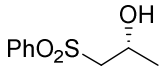
 Siguiendo el método general, la reacción de 2-piridil metil sulfona (700 mg, 4.45 mmol) con 3,3-dimetilbutan-2-ona (610 μ L, 4.90 mmol) y posterior adición al crudo de reacción de DMAP (54.6 mg, 0.44 mmol), Et₃N (1.24 mL, 8.90 mmol) y TFAA (927 μ L, 6.67 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:1 hexano:acetato de etilo), al compuesto (*E*)-2-((2,3,3-trimetilbut-1-en-1-il)sulfonyl)piridina **8b**, 659 mg (62%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.73-8.70 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.93 (dt, J= 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J= 1.2, 4.7, 7.8, 1H), 6.40 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 2.15 (d, J= 1.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

4.2.3- Borilación conjugada enantioselectiva de sulfonas α,β -insaturadas catalizada por Cu



(*R*)-1-(fenilsulfonyl)propan-2-ol (**4a**)²²³

 A una disolución de (*E*)-1-(fenilsulfonyl)-1-propeno **2a** (36.5 mg, 0.20 mmol), CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol%), NaO^tBu (2.9 mg, 0.030 mmol, 15 mol%), el ligando josiphos o taniaphos (15.5 mg o 16.5 mg respectivamente, 0.024 mmol, 12 mol%) y bis(pinacolato)diboro (55.9 mg, 0.22 mmol) en THF anhidro(0.4 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se añadió MeOH (16 μ L, 0.40 mmol). La reacción se agitó hasta completo consumo del material de partida

²²² T. Llamas, R. G. Arrayás Dr., J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

²²³ X. Wan, Q. Meng, H. Zhang, Y. Sun, W. Fan, Z. Zhang, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5613.

(cromatografía en capa fina, 45 min). Se añadió entonces MeOH (1 mL), se agitó durante otros 5 min y la mezcla de reacción se filtró sobre Celita[®]. El crudo resultante se disolvió en una mezcla de THF : H₂O (1:1, 2 mL) y se añadió perborato sódico (92.3 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó durante 90 min y posteriormente se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) para obtener (*R*)-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol **4a** como un aceite incoloro.

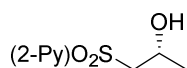
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 36.1 mg (90%); 90% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 28.8 mg (72%); 94% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.85 - 7.99 (m, 2 H), 7.53 - 7.72 (m, 3 H), 4.22 - 4.40 (m, 1 H), 3.46 (sa, 1H), 3.23 (dd, *J* = 14.3, 9.1 Hz, 1 H), 3.15 (dd, *J* = 14.3, 2.5 Hz, 1 H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 139.2, 134.0, 129.4, 127.9, 63.3, 62.3, 22.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₉H₁₂O₃S+H]⁺ 201.0585, encontrada 201.0577. [α]_D = -17.9 (*c* 1, CH₂Cl₂); lit[α]_D = -12.0 (*c* 1.1, CHCl₃, 99% *ee* sample)²²⁴

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH-hexano 20/80, flujo: 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 24.1 (*S*-enantiomero); 40.1 (*R*-enantiomero).

(*R*)-1-(2-piridilsulfonil)propan-2-ol (**5a**)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1-propeno **3a** (36.6 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(2-piridilsulfonil)propan-2-ol **5a** como un aceite anaranjado.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 38.3 mg (95%); 89% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 36.2 mg (90%); 94% *ee*.

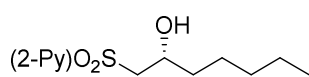
²²⁴ P. Kiełbasińska, M. Rachwalska, M. Mikołajczyk, M. Moelandsb, B. Zwanenburgb, F. Rutjes, *Tetrahedron: Asym*, **2005**, 16, 2157.

Parte experimental

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.0 Hz, 1 H), 4.31 - 4.52 (m, 1 H), 3.80 (sa., 1 H), 3.36 - 3.60 (m, 2 H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 157.4, 150.0, 138.6, 127.6, 121.9, 62.4, 60.4, 22.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₈H₁₁NO₃S+H]⁺ 202.0538, encontrada 202.0527. [α]_D = -16.5 (*c* 1, CH₂Cl₂).

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (min): 44.3 (*S*-enantiomero); 50.5 (*R*-enantiomero).

(*R*)-1-(2-piridilsulfonil)heptan-2-ol (**5c**)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (2-Py)₂O₂S-**3c** (E)-1-[(2-piridil)sulfonil]-1-hepteno (**3c** (47.8 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(2-piridilsulfonil)heptan-2-ol **5c** como un aceite anaranjado.

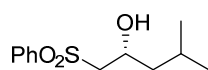
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 42.7 mg (83%); 82% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 42.2 mg (82%); 89% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.01 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, *J* = 7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1 H), 4.15 - 4.38 (m, 1 H), 3.70 - 3.88 (sa., 1 H), 3.36 - 3.67 (m, 2 H), 1.16 - 1.76 (m, 8 H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 157.6, 150.0, 138.6, 127.6, 122.0, 66.0, 59.4, 36.4, 31.5, 24.8, 22.5, 14.0. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₉NO₃S+H]⁺ 258.1158, encontrada 258.1155. [α]_D = -0.12 (*c* 1, CH₂Cl₂).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*-PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (min): 29.9 (*R*-enantiomero); 33.2min (*S*-enantiomero).

(*R*)-4-metil-1-(fenilsulfonil)pentan-2-ol (4c)²²⁵



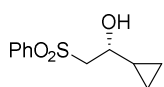
Seguendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-(fenilsulfonil)-4-metil-1-penteno **2c** (44.8 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:5 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-4-metil-1-(fenilsulfonil)pentan-2-ol **4c** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 43.1 mg (89%); 82% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.87 - 8.02 (m, 2 H), 7.51 - 7.74 (m, 3 H), 4.13 - 4.36 (m, 1 H), 3.08 - 3.33 (m, 3 H), 1.65 - 1.84 (m, 1 H), 1.42 - 1.60 (m, 1 H), 1.09 - 1.23 (m, 1 H), 0.81 - 0.92 (m, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 139.4, 134.0, 129.4, 127.8, 64.2, 62.6, 45.3, 24.2, 22.9, 21.8. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₈O₃S+H]⁺ 243.1055, encontrada 243.1061. [α]_D = +11.3 (*c* 1, CH₂Cl₂)

HPLC: Daicel Chiralpak IA, i-PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R (min): 26.3 (*S*-enantiomero); 27.6 (*R*-enantiomero).

(*R*)-1-ciclopropil-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol (4f)



Seguendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-(fenilsulfonil)-2-ciclopropil-1-eteno **2f** (41.6 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:dietil éter) a (*R*)-1-ciclopropil-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol **4f** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 35.7 mg (79%); 77% *ee*.

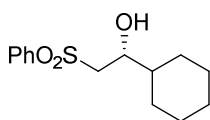
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.85 - 8.02 (m, 2 H), 7.51 - 7.75 (m, 3 H), 3.46 - 3.59 (m, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 3.17 (sa, 1 H), 0.88 - 1.04 (m, 1 H), 0.37 - 0.70 (m, 3 H), 0.08 - 0.29 (m, 1 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 139.4, 134.0, 129.4, 127.9, 70.4, 62.4, 16.9, 3.6, 1.9. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₄O₃S+Na]⁺ 249.0561, encontrada 249.0556. [α]_D = -12.0 (*c* 1, CH₂Cl₂).

²²⁵ R. Tanikaga; K. Hosoya; K. Hamamura; A. Kaji, *Tetrahedron. Lett.*, 1987, **28**, 3705.

Parte experimental

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 27.7 (*S*-enantiomero); 33.5 (***R*-enantiomero**).

(*R*)-1-ciclohexil-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol (**4e**)²²³



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-(fenilsulfonil)-2-ciclohexil-1-eteno **2e** (50.1 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:5 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-ciclohexil-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol **4e** como un aceite incoloro.

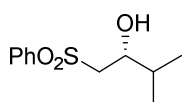
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 19.9 mg (37%); 84% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.86 - 8.02 (m, 2 H), 7.46 - 7.76 (m, 3 H), 3.81 - 4.05 (m, 1 H), 3.11 - 3.33 (m, 3 H), 1.54 - 1.82 (m, 5 H), 1.31 - 1.50 (m, 1 H), 0.89 - 1.27 (m, 5 H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 139.4, 133.9, 129.4, 127.9, 69.8, 60.3, 43.2, 28.5, 27.5, 26.2, 26.0, 25.9. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₄H₂₀O₃S+H]⁺ 269.1211, encontrada 269.1227. [α]_D= -14.0 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); lit[α]_D= +23.7 (*c* 1.19, CHCl₃, 87% *ee*, *S*-enantiomero)²²⁶

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 17.8 (***R*-enantiomero**); 20.1 (*S*-enantiomero).

(*R*)-3-metil-1-(fenilsulfonil)butan-2-ol (**4d**)²²³



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-(fenilsulfonil)-3-metil-1-buten-2-ol **2d** (42.0 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:5 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-3-metil-1-(fenilsulfonil)butan-2-ol **4d** como un aceite incoloro.

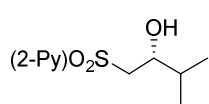
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 18.2 mg (40%); 87% *ee*.

²²⁶ G. Zhao, J. Hu, Z. Qian, W. Yin, *Tetrahedron: Asymm.*, 2002, **13**, 2095

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.86 - 8.01 (m, 2 H), 7.51 - 7.76 (m, 3 H), 3.87 - 4.04 (m, 1 H), 3.11 - 3.29 (m, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 1 H), 0.81 - 0.94 (m, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 139.3, 134.0, 129.4, 127.9, 70.2, 60.1, 33.3, 17.9, 17.0. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₆O₃S+H]⁺ 229.0898, encontrada 229.0887. [α]_D = -19.8 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); lit[α]_D = -16.7 (*c* 0.98, EtOH, 94% *ee*)²²⁷

HPLC: Daicel Chiralpak IA, i-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 22.9 (*S*-enantiomero); 33.3 (*R*-enantiomero).

(*R*)-3-metil-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol (5d)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-3-metil-1-butenol **3d** (42.2 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-3-metil-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol **5d** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 15.6 mg (34%); 85% *ee*.

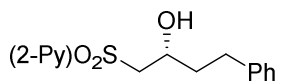
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 0.9 Hz, 1 H), 3.97 - 4.12 (m, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 14.8, 1.1 Hz, 1 H), 3.42 (dd, *J* = 14.7, 9.8 Hz, 1 H), 1.72 - 1.89 (m, 1 H), 0.88 - 0.98 (m, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 157.6, 149.9, 138.6, 127.6, 121.9, 70.3, 57.1, 33.4, 18.0, 17.2. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₀H₁₅NO₃S+H]⁺ 230.0845, encontrada 230.0849. [α]_D = -0.24 (*c* 0.5, CH₂Cl₂).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 59.3 (*R*-enantiomero); 65.2 (*S*-enantiomero).

²²⁷ C. Hiraoka, M. Matsuda, Y. Suzuki, S. Fujieda, M. Tomita, K. Fuhshuku, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai, *Tetrahedron: Asym.*, **2006**, 17, 3358.

Parte experimental

(*R*)-4-fenil-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol (**5e**)

 Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-fenil-1-buten-3-ol (**3e**) (54.6 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-4-fenil-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol **5e** como un sólido blanco.

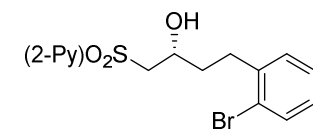
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 50.1 mg (86%); 85% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 43.1 mg (74%); 97% *ee*.

P.f. 64–66 °C. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.00 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.59 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 3 H), 4.22 - 4.38 (m, 1 H), 3.81 - 3.92 (m, 1 H), 3.58 (dd, $J = 14.7, 2.0$ Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J = 14.7, 9.0$ Hz, 1 H), 2.62 - 2.91 (m, 2 H), 1.73 - 2.03 (m, 2 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 157.5, 149.9, 141.1, 138.6, 128.4, 128.3, 127.6, 126.0, 121.9, 65.3, 59.4, 38.0, 31.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 292.1007, encontrada 292.1000. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.2$ (c 1, CHCl_3).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 103.5 (*R*-enantiomero); 111.8 (*S*-enantiomero).

(*R*)-4-(2-bromofenil)-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol (**5f**)

 Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-4-(2-bromofenil)-1-buten-3-ol (**3f**) (70.5 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-4-(2-bromofenil)-1-(2-piridilsulfonil)butan-2-ol **5f** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 49.6 mg (67%); 87% *ee*.

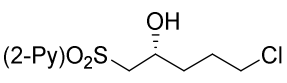
Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 40.7 mg (55%); 76% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.73 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.19 (m, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.01 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.25

(m, 2 H), 6.99 - 7.11 (m, 1 H), 4.23 - 4.43 (m, 1 H), 3.94 (sa, 1 H), 3.41 - 3.68 (m, 2 H), 2.71 - 3.04 (m, 2 H), 1.72 - 2.07 (m, 2 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 157.6, 150.0, 140.4, 138.6, 132.9, 130.5, 127.9, 127.7, 127.6, 124.3, 122.0, 65.4, 59.5, 36.3, 31.9. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 370.0107, encontrada 370.0109. $[\alpha]_{\text{D}} = +0.10$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 61.2 (**R-enantiomero**); 70.9 (**S-enantiomero**).

(R)-5-cloro-1-(2-piridilsulfonil)pentan-2-ol (5g)


 Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-5-cloro-1-penteno **3g** (49.1 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-5-cloro-1-(2-piridilsulfonil)pentan-2-ol **5g** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 46.9 mg (89%); 87% *ee*.

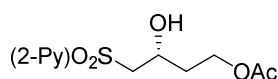
Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 38.0 mg (72%); 92% *ee*.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.74 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.02 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 3 H), 3.47 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 1 H), 1.80 - 2.09 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 157.5, 150.0, 138.7, 127.8, 122.0, 65.4, 59.5, 44.6, 33.6, 28.3. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 264.0455, encontrada 264.0467. $[\alpha]_{\text{D}} = -0.26$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, EtOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 59.3 (*S*-enantiomero); 65.2 (**R-enantiomero**)

Parte experimental

(*R*)-3-hidroxi-4-(2-piridilsulfonyl)butil acetato (**5h**)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-4-acetiloxi-1-butenos **3h** (51.0 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-3-hidroxi-4-(2-piridilsulfonyl)butil acetato **5h** como un aceite incoloro.

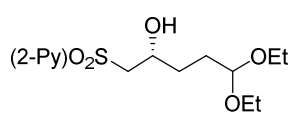
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 40.4 mg (74%); 89% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 34.4 mg (63%); 90% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.01 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 4.35 - 4.50 (m, 1 H), 4.13 - 4.33 (m, 2 H), 4.02 (sa, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 171.1, 157.4, 149.9, 138.7, 127.7, 122.0, 63.2, 60.4, 59.3, 35.2, 20.9. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₅NO₅S+H]⁺ 274.0743, encontrada 274.0756. [α]_D = -0.11 (*c* 0.5, CH₂Cl₂).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R (min): 72.9 (**R-enantiomero**); 81.3 (*S*-enantiomero)

(*R*)-4,4-dietoxi-1-(2-piridilsulfonyl)butan-2-ol (**5i**)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-4,4-dietoxi-1-butenos **3i** (57.1 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-4,4-dietoxi-1-(2-piridilsulfonyl)butan-2-ol **5i** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 49.1 mg (81%); 88% *ee*.

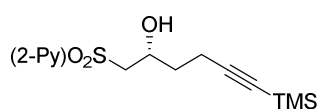
Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 43.7 mg (72%); 75% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.74 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 4.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.35 - 4.52 (m, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 3.41 - 3.74 (m, 6 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6

H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 157.7, 150.0, 138.4, 127.5, 122.0, 100.9, 63.5, 62.3, 62.2, 58.9, 40.0, 15.3. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}+\text{Na}]^+$ 326.1032, encontrada 326.1035. $[\alpha]_{\text{D}} = -0.12$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

HPLC: Daicel Chiralcel OJ-H, EtOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 35.6 (*S*-enantiomero); 38.3 (*R*-enantiomero)

(*R*)-1-(2-piridilsulfonil)-6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ol (5j)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de

(*E*)-1-[(2-piridil)sulfonil]-6-trimetilsilil-hex-5-in-1-eno **3j**

(58.7 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por

columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(2-piridilsulfonil)-6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ol **5j** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 59.2 mg (95%); 86% *ee*.

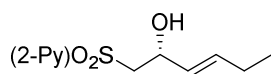
Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 43.6 mg (70%); 96% *ee*.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.73 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.01 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 4.31 - 4.46 (m, 1 H), 3.89 (sa, 1 H), 3.63 (dd, $J = 14.8, 1.9$ Hz, 1 H), 3.51 (dd, $J = 14.9, 9.2$ Hz, 1 H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.66 - 1.86 (m, 2 H), 0.10 (s, 9 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 157.5, 150.0, 138.6, 127.6, 121.9, 105.9, 85.6, 65.0, 59.1, 35.0, 15.8, 0.0. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SSi}+\text{H}]$ 312.1084, encontrada 312.1084. $[\alpha]_{\text{D}} = +0.28$ (c 1, CH_2Cl_2).

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, EtOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 26.0 (*R*-enantiomero); 32.1 min (*S*-enantiomero).

Parte experimental

(*R*)-1-(2-piridilsulfonyl)hex-3-en-2-ol (**5k**)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-1-[(2-piridil)sulfonyl]-1,3-hexadieno **3k** (45.1 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(2-piridilsulfonyl)hex-3-en-2-ol **5k** como un aceite incoloro.

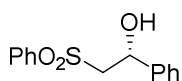
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 40.8 mg (84%); 94% *ee*.

Reacción llevada a cabo con el ligando Taniaphos: 34.5 mg (71%); 90% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.01 - 8.10 (m, 1 H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.64 (m, 1 H), 5.53 - 5.76 (m, 2 H), 4.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 3.99 (sa, 1 H), 1.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 1.29 - 1.51 (m, 2 H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 156.7, 150.2, 143.7, 138.0, 127.4, 122.7, 115.9, 73.0, 55.3, 29.7, 9.3. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₅NO₃S+Na]⁺ 264.0664, encontrada 264.0671. [α]_D = -14.1 (*c* 1, CH₂Cl₂).

HPLC: Daicel Chiralpak IA, EtOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (min): 36.0 (*R*-enantiomero); 60.4 (*S*-enantiomero).

(*R*)-1-fenil-2-(fenilsulfonyl)etan-2-ol (**4b**)²²³



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-2-fenil-1-(fenilsulfonyl)eteno **2b** (48.9 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-fenil-2-(fenilsulfonyl)etan-2-ol **4b** como un sólido blanco.

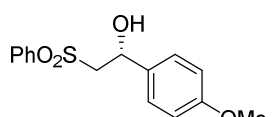
Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 26.2 mg (50%); 91% *ee*.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.84 - 7.98 (m, 2 H), 7.45 - 7.72 (m, 3 H), 7.17 - 7.33 (m, 5 H), 5.24 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1 H), 3.62 (sa, 1 H), 3.47 (dd, *J* = 14.4, 10.2 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = .8, 1.8 Hz, 1 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 140.6, 139.1, 134.1, 129.4, 128.7, 128.3, 128.0, 125.6, 68.4, 63.9. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₄H₁₄O₃S+H-

$18]^+ 245.0636$, encontrada 245.0636. $[\alpha]_D = -18.6$ (*c* 1, CH_2Cl_2); $\text{lit}[\alpha]_D = +38.6$ (*c* 2.15, CH_2Cl_2 , 94% *ee*, *S*-enantiomero)²²⁶

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (min): 20.2 (***R*-enantiomero**); 22.3 (*S*-enantiomero).

(*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol (4g)²²³



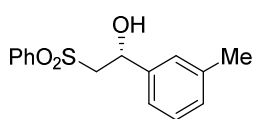
Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-2-(4-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2g** (54.9 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol **4g** como un sólido blanco.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 42.1 mg (72%); 89% *ee*.

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.52 - 7.77 (m, 3 H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.57 (s, 1 H), 3.50 (dd, *J* = 14.3, 10.0 Hz, 1 H), 3.33 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H). ¹³C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 159.6, 139.3, 134.0, 132.8, 129.4, 127.9, 126.9, 114.1, 68.1, 63.9, 55.3. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$ 315.0667, encontrada 315.0669. $[\alpha]_D = -13.9$ (*c* 1, CH_2Cl_2); $\text{lit}[\alpha]_D = +31.8$ (*c* 2.15, CH_2Cl_2 , 94% *ee*, *S*-enantiomero)²²⁶

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (min): 32.5 (*S*-enantiomero); 34.3 (***R*-enantiomero**).

(*R*)-1-(3-metilfenil)-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol (4i)



Siguiendo el método general, la borilación conjugada de (*E*)-2-(3-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)eteno **2i** (60.0 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a (*R*)-1-(3-metilfenil)-2-(fenilsulfonil)etan-2-ol **4i** como un aceite incoloro.

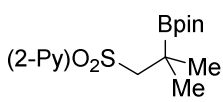
Parte experimental

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 40.1 mg (62%); 83% *ee*.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.03 - 7.16 (m, 3 H), 5.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 3.51 (dd, $J = 14.4, 9.9$ Hz, 1 H), 3.34 (dd, $J = 14.4, 1.6$ Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 140.5, 139.3, 138.6, 134.1, 129.5, 129.1, 128.7, 128.0, 126.3, 122.7, 68.5, 64.0, 21.4. $[\alpha]_{\text{D}} = -18.3$ (*c* 1, CH_2Cl_2).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i-PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (min): 16.1 (**R-enantiomero**); 19.7 (**S-enantiomero**).

4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-1-((2-piridilsulfonil)propan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**9a**)

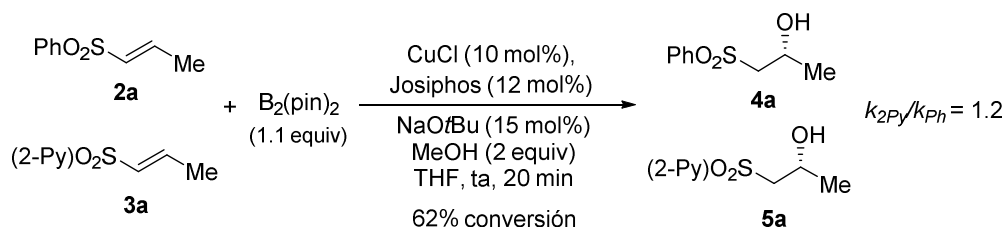
 Mediante una modificación del método general, consistente la purificación del boronato intermedio sin someterlo a oxidación, la borilación conjugada de (*E*)-2-metil-1-[(2-piridil)sulfonil]-1-propeno **8a** (39.8 mg, 0.20 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) a 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-1-((2-piridilsulfonil)propan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **9a** como un aceite incoloro.

Reacción llevada a cabo con el ligando Josiphos: 57.5 mg (88%)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.91 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1 H), 7.49 (ddd, $J = 7.3, 5.0, 1.7$ Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 1.25 (s, 12 H), 1.06 (s, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 159.3, 149.9, 138.0, 126.9, 121.1, 83.7, 61.3, 24.6, 24.3. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.6.

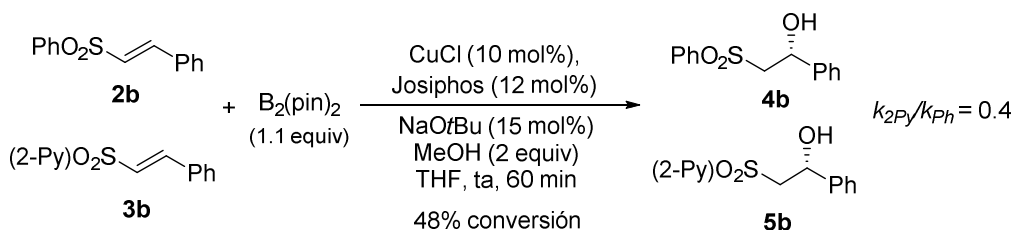
4.2.4- Experimentos cinéticos competitivos

*Sulfonas β -metilsustituidas **2a** y **3a**:*



Se adiciona MeOH (32 μL , 0.8 mmol) sobre una disolución de **2a** (72.8 mg, 0.4 mmol), **3a** (73.2 mg, 0.4 mmol), CuCl (3.9 mg, 10 mol%), NaOtBu (5.8 mg, 15 mol%), Josiphos (25.6 mg, 12 mol%), y bispinacolatodiboro (111.7 mg, 0.4 mmol) en THF (0.6 mL) bajo atmósfera de argón. La reacción se agita durante 20 min, tras lo cual se añade MeOH (2 mL) y se filtra sobre Celita®. El crudo resultante se analizó por ^1H RMN para determinar los ratios de conversión.

*Sulfonas β -fenilsustituidas **2b** y **3b**:*



Siguiendo procedimiento anterior, se adiciona MeOH (26 μL , 0.64 mmol) sobre una disolución de **2b** (40 mg, 0.16 mmol), **3b** (40.2 mg, 0.16 mmol), CuCl (3.2 mg, 10 mol%), NaOtBu (4.6 mg, 15 mol%), Josiphos (21.1 mg, 12 mol%), y bispinacolatodiboro (40.6 mg, 0.16 mmol) en THF (0.5 mL) bajo atmósfera de argón. La reacción se agita durante 60 min, tras lo cual se añade MeOH (2 mL) y se filtra sobre Celita®. El crudo resultante se analizó por ^1H RMN para determinar los ratios de conversión.

Parte experimental

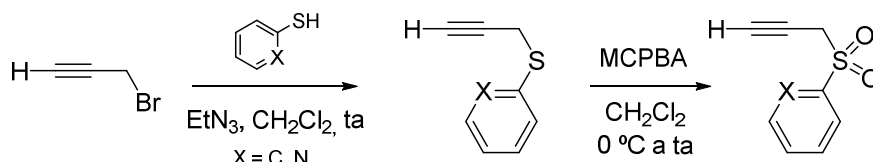
4.3- REACCIÓN DE BORILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES E INTERNOS CATALIZADA POR COMPLEJOS DE CU

4.3.1- Consideraciones generales

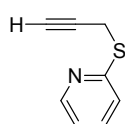
La preparación de los compuestos **10a**, **10e-j**, **10l**, **10m**, **10p**, **10t**, **10w**, **13e**, **13j**, **13m**, **13n**, **13o**, **13p**, **13w** no ha sido necesaria puesto que estaban disponibles comercialmente.

4.3.2- Síntesis de alquinos terminales portadores de un grupo funcional en posición propargílica.

Alquinos terminales con un grupo funcional basado en azufre en posición propargílica



2-(prop-2-in-1-iltio)piridina (**10b**)²²⁸

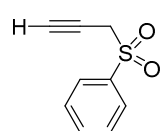


Se añadió bromuro de propargilo (3.00 g, 22.56 mmol) sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (2.76 g, 24.81 mmol) y trietilamina (3.77 mL, 27.07 mmol) en diclorometano anhidro (80 mL). La reacción se agitó hasta desaparición de material de partida (cromatografía en capa fina, 2h). La reacción fue tratada con cloruro amónico (40 mL) tras lo cual se llevó a cabo *un proceso estándar de aislamiento* para obtener un crudo de reacción conteniendo el propargil tioéter intermedio. Este crudo se purificó por cromatografía en columna (4:1 hexano:acetato de etilo) obteniéndose 2,49 g (74%) de 2-(prop-2-in-1-iltio)piridina **10b** como un aceite amarillento.

²²⁸ F. Morh, A. Mendía, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3115.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.41 (ddd, $J = 5.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1 H), 7.46 (ddd, $J = 9.3, 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.00 (ddd, $J = 7.4, 4.6, 0.8$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 2.21 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H).

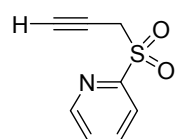
3-(fenilsulfonil)-prop-1-ino (**10c**)²²⁹



Siguiendo el método general, la oxidación de fenil propargil tioéter **10a** (3.33 g, 22.56 mmol) con MCPBA (11.12 g, 49.63 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (4:1 hexano:acetato de etilo), a 3-(fenilsulfonil)-prop-1-ino **10c** (3.82 g, 94%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.66 - 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H).

3-[(2-piridil)sulfonil]-prop-1-ino (**10d**)



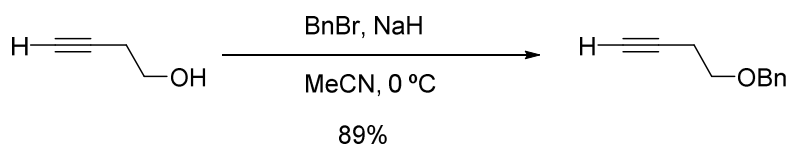
Se disolvió 2-(prop-2-yn-1-iltio)piridina **10b** (3.36 g, 22.56 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL), la disolución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77%, 11.12 g, 49.63 mmol). La temperatura de la reacción se incrementó hasta temperatura ambiente y se mantuvo la agitación hasta oxidación total del tioéter (90 min). La reacción se trató con tiosulfato sódico (0.2 M, 50 mL), tras lo cual se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) obteniéndose 3.18 g (78%) de 3-[(2-piridil)sulfonil]-prop-1-ino **10d** como un sólido blanco.

P.f.: 61-63°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.66 – 8.87 (m, 1 H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.70 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.27 (s, 1 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): 155.6, 150.4, 138.0, 127.8, 123.1, 76.1, 71.0, 44.1. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$ 204.0089, encontrada 204.0086.

²²⁹ L. Xu, J. Cheng, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5388.

Parte experimental

Alquinos terminales con un grupo funcional basado en oxígeno en posición propargílica

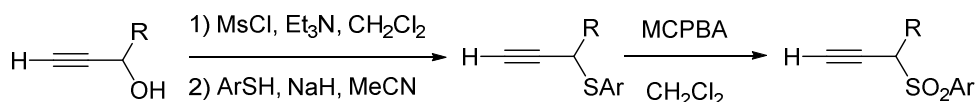


((but-3-in-1-iloxi)metil)benceno (**10k**)²³⁰

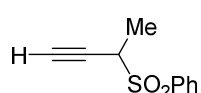
Sobre una disolución de 3-butin-1-ol (2.8 g, 40 mmol) en MeCN (10 mL) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se añadió NaH (1.056g, 44 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se añadió bromuro de bencilo (7.81g, 42 mmol). La reacción se dejó alzar temperatura ambiente bajo agitación hasta desaparición total del producto de partida por cromatografía de capa fina. La reacción se quencheó con una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) y tras un proceso estándar de aislamiento, se aisló el compuesto ((but-3-in-1-iloxi)metil)benceno **10k** (5,70g, 89%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.38 (s, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.62(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (dt, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

Alquinos terminales con un grupo funcional en posición propargílica y un grupo R ≠ H



3-(fenilsulfonil)-but-1-ino (**10q**)



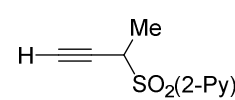
Sobre una disolución de 3-butin-2-ol (2.23 mL, 28.53 mmol) y trietilamina (4.37 mL, 31.39 mmol) en diclorometano anhidro (80 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2.43 mL, 31.39 mmol). La reacción se agitó a esa temperatura hasta completo consumo del material de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). La reacción se trató con cloruro amónico (30 mL)

²³⁰ J. Smichdt, B. Eschgfäller, S. A. Benner, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 2937

tras lo cual se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*, obteniéndose el intermedio sulfonilado como un crudo de reacción. En un matraz diferente se realizó una disolución de tiofenol (3.51 mL, 34.24 mmol) en acetonitrilo anhidro (70 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió entonces NaH (60% aceite mineral, 1.48 g, 37.09 mmol). La suspensión se agitó durante 10 min y acto seguido se añadió una disolución del crudo de reacción del producto mesilado en acetonitrilo anhidro (10 mL) sobre la misma. La reacción se agitó hasta consumo total del material de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Posteriormente se añadió agua (5 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, se obtuvo el producto propargil tioéter como un crudo de reacción. Este se disolvió entonces en diclorometano anhidro (50 mL) y se enfrió la reacción a 0 °C, tras lo cual se añadió sobre la disolución ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77%, 14.71 g, 65.62 mmol). La reacción se permitió alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, tras lo cual se añadió a la mezcla tiosulfato sódico (0.2 M, 30 mL). Se llevó a cabo entonces un proceso estándar de aislamiento, y el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica (3:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 3,38g, 64% rendimiento global, de 3-(fenilsulfonil)-but-1-ino **10q** como un sólido blanco.

P.f.: 66-69 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 3.94 (cd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1 H), 2.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 136.0, 134.2, 129.8, 128.9, 77.3, 75.8, 53.8, 14.9. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₀H₁₀O₂S+Na]⁺ 217.0293, encontrada 217.0295.

3-[(2-piridil)sulfonil]-but-1-ino (**10r**)

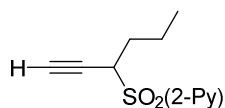
 Siguiendo el método general, la mesilación de 3-butin-2-ol (1.12 mL, 14.27 mmol), seguida de la sustitución con 2-mercaptopiridina (1.90 g, 17.12 mmol) y posterior oxidación del intermedio con MCPBA (7.35 g, 32.81 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica

Parte experimental

(1:1 hexano:acetato de etilo), a 3-[(2-piridil)sulfonil]-but-1-ino **10r** (1.68 g, 60%) como un aceite amarillento.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, *J* = 7.7, 4.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.54 (cd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1 H), 2.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.2, 150.4, 137.9, 127.7, 124.1, 76.6, 75.9, 50.1, 13.4. **EMAR-IE** (*m/z*): calculado para [C₉H₉NO₂S]⁺ 195.0354, encontrado, 195.0349.

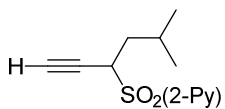
3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino (**10s**)



Siguiendo el método general, la mesilación de 1-hexin-3-ol (1.0 g, 10.19 mmol), seguida de la sustitución con 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.28 mmol) y posterior oxidación del intermedio con MCPBA (5.25 g, 23.43 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo), a 3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10s** (1.07 g, 47%) como un sólido blanco.

P.f.: 71-74 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.52 (m, 1 H), 2.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 1.90 - 2.19 (m, 2 H), 1.42 - 1.83 (m, 2 H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.7, 150.3, 137.8, 127.6, 123.9, 76.5, 75.7, 54.9, 28.8, 19.9, 13.4. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₃NO₂S+Na]⁺ 246.0559, encontrada 246.0576.

5-metil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino (**10u**)

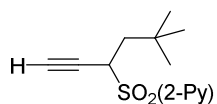


Siguiendo el método general, la mesilación de 5-metil-1-hexin-3-ol (1.0 g, 8.91 mmol), seguida de la sustitución con 2-mercaptopiridina (1.18 g, 10.69 mmol) y posterior oxidación del intermedio con MCPBA (4.59 g, 20.49 mmol) dio lugar, tras purificación por columna

cromatográfica (1:1 hexano:acetato de etilo), a 5-metil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10u** (888 mg, 42%) como un sólido blanco.

P.f.: 90-93 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 4.50 (dt, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1 H), 2.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.79 - 2.05 (m, 3 H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 0.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.7, 150.3, 137.8, 127.6, 124.0, 76.5, 75.8, 53.8, 35.1, 25.8, 23.2, 20.8. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₅NO₂S]⁺ 237.0824, encontrada 237.0845.

5,5-dimetil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino (**10v**)

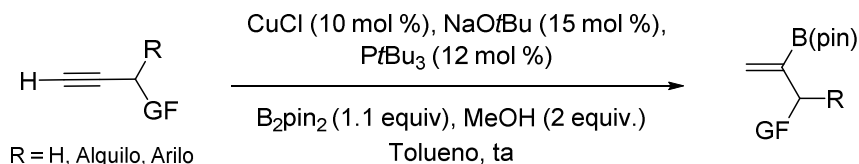


Siguiendo el método general, la mesilación de 5,5-dimetil-1-hexin-3-ol (1.4 g, 11.09 mmol), seguida de la sustitución con 2-mercaptopiridina (1.85 g, 16.63 mmol) y posterior oxidación del intermedio con MCPBA (5.74 g, 23.29 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (1:1 hexano:dietil éter), a 5,5-dimetil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10v** (1.21 g, 43%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 4.43 (dt, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1 H), 2.28 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 2.15 (dd, *J* = 13.7, 1.9 Hz, 1 H), 1.88 (dd, *J* = 13.6, 10.6 Hz, 1 H), 1.01 (s, 9 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.6, 150.3, 137.7, 127.5, 124.2, 77.6, 76.6, 52.3, 39.9, 31.1, 29.4. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₃H₁₇NO₂S]⁺ 251.0980, encontrada 251.0985.

Parte experimental

4.3.3- Borilación regioselectiva de alquinos terminales portadores de un grupo funcional en posición propargílica catalizada por Cu

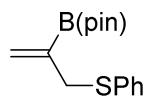


2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)sulfonil)piridina (**11d**)

Sobre una disolución bajo atmósfera inerte de CuCl (2.6 mg, 0.026 mmol), NaOtBu (3.8 mg, 0.039 mmol), bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) y 3-[(2-piridil)sulfonil]-prop-1-ino **10d** (47.5 mg, 0.262 mmol) en tolueno anhidro (0.7 mL) se añadió tri-*tert*-butilfosfina (8 μL , 0.0314 mmol). Posteriormente, se añadió MeOH (22 μL , 0.524 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta desaparición de material de partida (cromatografía en capa fina, 60 min). Una vez finalizada la reacción, se añadió MeOH (2 mL) y se filtró a través de Celita[®], lavándose ésta con diclorometano. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 67.2 mg, 83%, de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)sulfonil)piridina **11d** como un sólido blanco.

P.f.: 91-95 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.90 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.51 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1 H), 5.99 - 6.04 (m, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 1.22 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.7, 150.0, 138.3, 137.7, 127.1, 123.3, 84.2, 56.6, 24.6. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.1. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para [C₁₄H₂₀BNO₄S+Na]⁺ 332.1103, encontrada 332.1101.

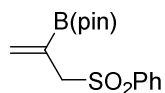
4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(feniltio)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de fenil propargil tioéter **10a** (38.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(feniltio)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11a** (54.9 mg, 76%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 5.79 - 5.86 (m, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 1.28 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 136.6, 131.1, 129.8, 128.6, 125.9, 83.7, 38.4, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.9. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$ 299.1247, encontrada 299.1252.

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(fenilsulfonil)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11c)

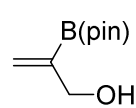


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de fenil propargil sulfona **10c** (47.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(fenilsulfonil)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11c** (56.4 mg, 80%) como un sólido blanco.

P.f.: 110-114 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.87 - 7.82 (m, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 6.06 - 6.13 (m, 1 H), 5.79 (sa, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 1.15 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 138.7, 138.5, 133.4, 129.0, 128.8, 84.1, 60.6, 24.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.2. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ 331.1145, encontrada 331.1141.

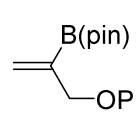
Parte experimental

2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (**11e**)²³¹

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de propargil alcohol **10e** (14.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol **11e** (30.9 mg, 64%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo en ausencia de MeOH y se empleó 1.25 N HCl en MeOH (2 mL) para quenchar la reacción.

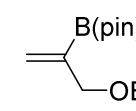
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 5.89 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 1.93 (sa, 1 H), 1.28 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 128.9, 83.7, 66.0, 24.8.

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-fenoxiprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**11f**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (prop-2-in-1-ilo)xi)benceno **10f** (34.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (9:1 hexano:acetato de etilo), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-fenoxiprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11f** (51.1 mg, 75%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 6.91 - 6.98 (m, 3 H), 6.00 - 6.09 (m, 2 H), 4.65 - 4.67 (m, 2 H), 1.30 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 158.8, 129.8, 129.3, 120.5, 114.9, 83.6, 77.3, 77.0, 76.8, 69.2, 24.7. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 29.7. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₅H₂₁BO₃+Na]⁺ 283.1475, encontrada 283.1483.

2-(3-(Benciloxi)prop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**11g**)²³¹

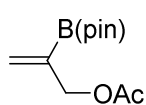
 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ((prop-2-in-1-ilo)xi)metil)benceno **10g** (38.2 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por

²³¹ H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859.

cromatografía en columna (9:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(3-(Benciloxi)prop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **11g** (51.7 mg, 72%) como un aceite incoloro. Aislado como una mezcla de regioisómeros $\alpha:\beta = 95:5$.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.31 - 7.40 (m, 4 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 5.93 - 6.03 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.16 (t, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 1.26 (s, 12 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 138.8, 129.4, 128.2, 127.5, 127.3, 83.5, 72.1, 71.8, 24.7.

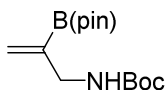
2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil acetato (**11h**)²³²



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de prop-2-en-1-il acetato **10h** (25.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil acetato **11h** (42.1 mg, 70%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 5.89 - 5.96 (m, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.69 (t, $J = 1.5$ Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.26 (s, 12 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 170.6, 129.9, 83.7, 65.9, 24.7, 20.9.

tert-Butil (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)carbamato (**11i**)²³¹



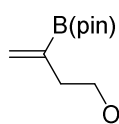
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de *tert*-butil prop-2-en-1-ilcarbamato **10i** (86.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a *tert*-Butil (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)carbamato **11i** (56.4 mg, 76%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 5.80 - 5.88 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.80 (sa, 1 H), 3.72 - 3.92 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.23 (s, 12 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 155.8, 129.1, 83.6, 78.9, 44.3, 28.4, 24.7.

²³² C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733.

Parte experimental

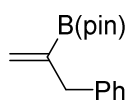
2-(4-(Benciloxi)but-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**11k**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ((but-3-en-1-iloxi)metil)benceno **10k** (41.9 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (9:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(4-(Benciloxi)but-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **11k** (53.2 mg, 71%) como un aceite incoloro. Aislado como una mezcla de regioisómeros $\alpha:\beta = 59:41$.

^1H RMN para la mezcla de regioisómeros ($Ma = \alpha$ -borilado, $mi = \beta$ -borilado) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.14 - 7.36 ($Ma+mi$, m, 8.7 H), 6.56 (mi , dt, $J=17.7$, 6.3 Hz, 0.7 H), 5.72 - 5.81 (Ma , m, 1 H), 5.57 - 5.67 (Ma , m, 1 H), 5.45 (mi , dt, $J = 18.0$, 1.6 Hz, 0.7 H), 4.44 ($Ma+mi$, s, 3.7 H), 3.43 - 3.54 ($Ma+mi$, m, 3.7 H), 2.35 - 2.46 ($Ma+mi$, m, 3.6 H), 1.19 (mi , s, 9.2 H), 1.16 (Ma , s, 12 H).

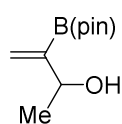
4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-fenilprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**11l**)²³¹



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de prop-2-en-1-ilbenceno **10l** (30.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (9:1 hexano:acetato de etilo), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-fenilprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11l** (50.1 mg, 78%) como un aceite incoloro. Aislado como una mezcla de regioisómeros $\alpha:\beta = 67:33$.

^1H RMN para la mezcla de regioisómeros ($Ma = \alpha$ -borilado, $mi = \beta$ -borilado) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.13 - 7.34 ($Ma+mi$, m, 7.5 H), 6.77 (mi , dt, $J = 18.0$, 6.3 Hz, 0.5 H), 5.78 - 5.89 (Ma , m, 1 H), 5.50 - 5.57 (Ma , m, 1 H), 5.46 (mi , dd, $J = 18.0$, 1.6 Hz, 0.5 H), 3.44 - 3.52 ($Ma+mi$, m, 3 H), 1.26 (mi , s, 6 H), 1.22 (Ma , s, 12 H).

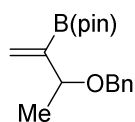
3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-ol (11m)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de but-3-in-2-ol **10m** (18.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-ol **11m** (51.9 mg, 78%). como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo en ausencia de MeOH y se empleó 1.25 N HCl en MeOH (2 mL) para quenchar la reacción.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 5.70 - 5.89 (m, 2 H), 4.29 - 4.45 (m, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H), 1.22 - 1.34 (m, 15 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 127.5, 83.7, 71.3, 24.7, 23.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.8. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 221.1319, encontrada 221.1321.

2-(3-(Benciloxi)but-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11n)

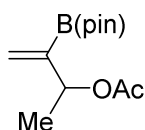


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ((but-3-in-2-iloxi)metil)benceno **10n** (42.0 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(3-(Benciloxi)but-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **11n** (49.8 mg, 66%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.30 - 7.38 (m, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 5.87 - 5.96 (m, 2 H), 4.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.13 (c, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.28 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 139.1, 128.5, 128.2, 127.6, 127.2, 83.4, 77.4, 70.2, 24.8, 24.6, 22.0. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.0. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 311.1788, encontrada 311.178.

Parte experimental

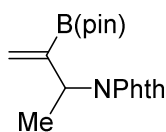
3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il acetato (**11o**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de but-3-en-2-il acetato **10o** (29.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il acetato **11o** (38.4 mg, 61%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 5.83 - 5.88 (m, 1 H), 5.79 (sa, 1 H), 5.49 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.28 (m, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 170.2, 127.8, 83.6, 72.1, 24.8, 24.6, 21.3, 20.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.7. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BO}_4 + \text{Na}]^+$ 263.1425, encontrada 263.1417.

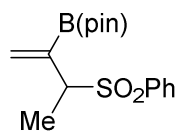
2-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona (**11p**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(but-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona **10p** (52.2 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (7:3 hexano:acetato de etilo), a 2-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona **11p** (72.4 mg, 85%) como un sólido blanco.

P.f.: 114-118 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.81 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H), 7.68 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2 H), 5.99 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 5.78 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 5.06 (ct, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1 H), 1.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.12 (s, 6 H), 1.03 (s, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 168.4, 133.5, 132.4, 129.0, 122.8, 83.4, 48.7, 24.6, 24.5, 17.1. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.4. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BNO}_4]^+$ 327.1642, encontrada 327.1649.

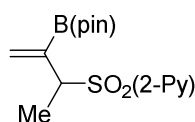
4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(fenilsulfonyl)but-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11q)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-(fenilsulfonyl)-but-1-ino **10q** (50.8 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(fenilsulfonyl)but-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11q** (60.1 mg, 71%) como un sólido blanco.

P.f.: 104-109 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 7.79 - 7.84 (m, 2 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 6.07 - 6.11 (m, 1 H), 5.85 (sa, 1 H), 4.11 (c, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.15 - 1.21 (m, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 137.6, 134.9, 133.3, 129.7, 128.6, 84.0, 62.5, 24.7, 24.6, 13.2. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₆H₂₃BO₄S+Na]⁺ 345.1302, encontrada 345.1314.

2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)sulfonyl)piridina (11r)

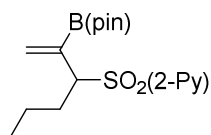


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-[(2-piridil)sulfonyl]-but-1-ino **10r** (51.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a 2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)sulfonyl)piridina **11r** (66.1 mg, 78%) como un sólido blanco.

P.f.: 96-99 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.89 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, *J* = 7.6, 4.4, 0.9 Hz, 1 H), 6.02 - 6.06 (m, 1 H), 5.89 (sa, 1 H), 4.53 (c, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 1.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.22 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.5, 150.0, 137.6, 135.8, 126.9, 124.1, 83.9, 60.3, 24.7, 13.1. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.7. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₅H₂₂BNO₄S+H]⁺ 324.1435, encontrada 324.1434.

Parte experimental

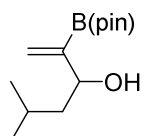
2-((2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina (**11s**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10s** (58.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a 2-((2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina **11s** (66.3 mg, 72%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 8.67 - 8.81 (m, 1 H), 7.95 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.87 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.48 (ddd, *J* = 7.6, 4.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 5.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.38 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1 H), 2.03 - 2.19 (m, 2 H), 1.35 - 1.46 (m, 1 H), 1.23 - 1.33 (m, 1 H), 1.16 - 1.20 (m, 12 H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 156.8, 150.0, 137.5, 137.0, 126.8, 124.0, 83.7, 65.3, 28.3, 24.6, 24.5, 19.9, 13.6. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 29.4. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₇H₂₆BNO₄S+H]⁺ 352.1748, encontrada 352.1738.

5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-ol (**11t**)

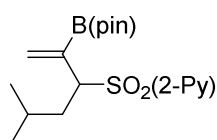


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-metilhex-1-en-3-ol **10t** (29.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-ol **11t** (46.6 mg, 74%). como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo en ausencia de MeOH y se empleó 1.25 N HCl en MeOH (2 mL) para quenchar la reacción.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 5.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 5.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.12 - 4.26 (m, 1 H), 2.12 (sa, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.44 - 1.53 (m, 1 H), 1.32 - 1.40 (m, 1 H), 1.27 (s, 12 H), 0.86 - 0.94 (m, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 128.2, 83.6, 74.2,

46.9, 24.8, 24.7, 24.6, 23.1, 22.4. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.9. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 263.1788, encontrada 263.1780.

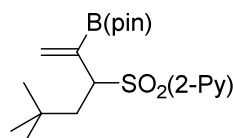
2-(5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina (11u)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-metil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10u** (62.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina **11u** (73.8 mg, 77%) como un sólido blanco.

P.f.: 66-68 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 8.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.88 (td, $J = 7.7$, 1.9 Hz, 1 H), 7.48 (ddd, $J = 7.6$, 4.7, 0.9 Hz, 1 H), 6.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.46 (dd, $J = 12.3$, 3.5 Hz, 1 H), 2.19 (td, $J = 12.7$, 3.9 Hz, 1 H), 1.84 (ddd, $J = 13.3$, 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.53 - 1.61 (m, 1 H), 1.16 - 1.20 (m, 12 H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 156.8, 150.0, 137.5, 137.4, 126.8, 124.2, 83.8, 64.1, 34.8, 25.4, 24.7, 24.5, 23.6, 20.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 366.1904, encontrada 366.1922.

2-((5,5-Dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina (11v)

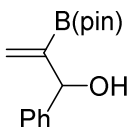


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5,5-dimetil-3-[(2-piridil)sulfonil]-hex-1-ino **10v** (65.8 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras cristalización en CH_2Cl_2 , a 2-((5,5-Dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina **11v** (94 mg, 89%) como un sólido blanco.

Parte experimental

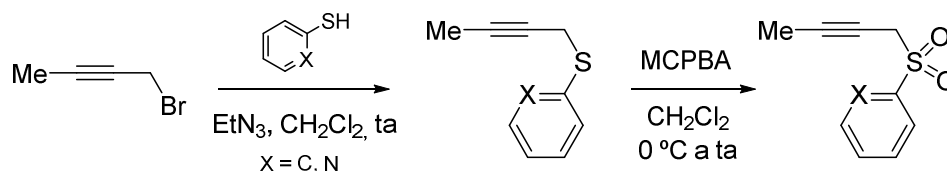
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 7.94 (dt, *J* = 7.8 and 1.2 Hz, 1 H), 7.86 (dt, *J* = 7.5 and 1.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.8, 4.8 and 1.4 Hz, 1 H), 6.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.47 (dd, *J* = 10.6 and 1.1 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 14.0 and 1.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.9 and 10.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (s, 9H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.9, 150.2, 137.5, 137.4, 126.9, 124.6, 84.0, 62.1, 40.5, 31.4, 30.0, 24.9, 24.6. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₉H₃₀BNO₄S+H]⁺ 380.2061, encontrada 380.2068.

1-Fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (**11w**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-fenilprop-2-en-1-ol **10w** (34.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 1-Fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol **11w** (55.3 mg, 81%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo en ausencia de MeOH y se empleó 1.25 N HCl en MeOH (2 mL) para quenchar la reacción.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.90 – 5.95 (m, 1 H), 5.76 - 5.84 (m, 1 H), 5.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 1.14 - 1.20 (m, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 143.3, 128.9, 128.1, 127.1, 126.5, 83.8, 77.1, 24.6, 24.5. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.8. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₅H₂₁BO₃+Na]⁺ 283.1475, encontrada 283.1477.

4.3.4- Síntesis de alquinos internos portadores de un grupo funcional en posición propargílica.



1-[(2-piridil)tio]-but-2-ino (**13b**)

Se añadió 1-bromo-2-butino (1.0 g, 7.52 mmol) sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (919 mg, 8.27 mmol) y trietilamina (1.25 mL, 9.02 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL). La reacción se agitó hasta desaparición de material de partida (cromatografía en capa fina, 2 h). La reacción fue tratada con cloruro amónico (20 mL) tras lo cual se llevó a cabo *un proceso estándar de aislamiento*. El crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 1.01 g (83%) de 1-[(2-piridil)tio]-but-2-ino **13b** como un aceite amarillento.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 7.48 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 7.1 Hz, 1 H), 3.90 (c, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 1.78 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 157.9, 149.4, 135.9, 121.8, 119.5, 78.5, 74.5, 18.9, 3.7. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₉H₉NS+H]⁺ 164.0528, encontrada 164.0535.

1-[(2-piridil)sulfonil]-but-2-ino (**13d**)

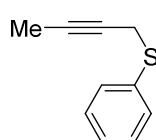
1-[(2-piridil)tio]-but-2-ino **13b** (400 mg, 2.45 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL) y se enfrió la reacción a 0 °C, tras lo cual se añadió sobre la disolución ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 77% , 1.64 g, 5.63 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente

Parte experimental

y se agitó durante 90 min, tras lo cual se añadió a la mezcla tiosulfato sódico (0.2 M, 20 mL). Se llevó a cabo entonces *un proceso estándar de aislamiento*, y el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener (427 mg, 89%) de 1-[(2-piridil)sulfonyl]-but-2-ino **13d** como un sólido blanco.

P.f.: 83-86 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.95 (dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 4.8, 7.5 Hz, 1 H), 4.19 (c, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 1.67 (t, *J* = 2.4 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.8, 150.2, 137.9, 127.6, 122.9, 84.3, 65.7, 44.7, 3.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₉H₉NO₂S+Na]⁺ 218.0246, encontrada 218.0248.

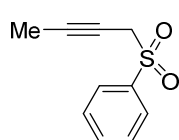
1-feniltiobut-2-ino (**13a**)²³³



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-bromo-2-butino (1.0 g, 7.52 mmol) con tiofenol (914 mg, 8.27 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a 1-feniltiobut-2-ino **13a** (1.06g, 87%) como un aceite amarillento.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.42 (m, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 3.60 (c, *J*=2.4 Hz, 2 H), 1.81 (t, *J*=2.5 Hz, 3 H).

1-(fenilsulfonyl)-but-2-ino (**13c**)²³³

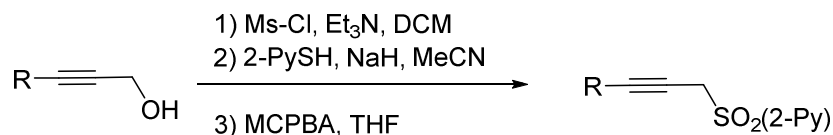


Siguiendo el procedimiento general, la oxidación de 1-feniltiobut-2-ino **13a** (400 mg, 2.44 mmol) con MCPBA (1.64 g, 5.63 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a 1-(fenilsulfonyl)-but-2-ino **13c** (443 mg, 94%) como un sólido blanco.

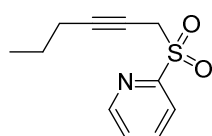
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.91 (c, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 1.80 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H).

²³³ Sheldrake, H. M.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 4407

Alquinos internos con un grupo funcional 2-piridilsulfonilo en posición propargílica donde $R \neq Me$



1-[(2-piridil)sulfonil]-hex-2-ino (13r)



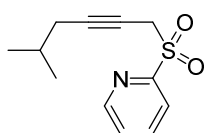
A una disolución de 2-hexin-1-ol (1 g, 10.19 mmol) y trietilamina (1.70 mL, 12.22 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (950 µL, 12.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total de material de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (40 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante del producto mesilado se guardó para su empleo en la siguiente etapa sin purificación previa. En otro matraz se disolvió 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.22 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 mL), se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió lentamente NaH (530 mg, 13.25 mmol). La suspensión se agitó durante 5 min a 0 °C. Se disolvió el crudo de reacción de mesilación en acetonitrilo anhidro (5 mL) y se añadió sobre esta suspensión. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Posteriormente se trató la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El propargil 2-piridiltioéter resultante se aisló como un crudo de reacción sin ser necesaria una posterior purificación. Este se disolvió en diclorometano anhidro (50 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 9.0 g, 30.57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completa oxidación del material de partida. Se añadió entonces una disolución de tiosulfato sódico (0.2 M, 30 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, el residuo se purificó por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 933

Parte experimental

mg, 41% rendimiento global, de 1-[(2-piridil)sulfonyl]-hex-2-ino **13r** como un sólido blanco.

P.f.: 34-38 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 4.6, 7.6 Hz, 1 H), 4.24 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 2.11 - 1.93 (m, 2 H), 1.33 (sxt, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 155.9, 150.3, 137.8, 127.5, 123.1, 88.7, 66.9, 44.9, 21.5, 20.5, 13.1. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₃NO₂S+Na]⁺ 246.0559, encontrada 246.0570.

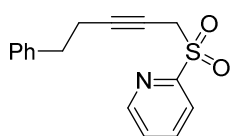
5-metil-1-[(2-piridil)sulfonyl]-hex-2-ino (**13s**)



Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 5-metil-2-hexin-1-ol (500 mg, 4.46 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con 2-mercaptopiridina (594 mg, 5.35 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (3.00 g, 13.38 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a 5-metil-1-[(2-piridil)sulfonyl]-hex-2-ino **13s** (697 mg, 66%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (dd, *J* = 0.7, 4.7 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (tt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.63 - 7.50 (m, 1 H), 4.40 - 4.18 (m, 2 H), 2.04 - 1.89 (m, 2 H), 1.73 - 1.53 (m, 1 H), 0.85 - 0.71 (m, 6 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 156.1, 150.3, 137.8, 127.5, 123.1, 87.8, 67.7, 44.8, 27.7, 27.6, 21.7. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₅NO₂S+Na]⁺ 260.0715, encontrada 260.0726.

5-fenil-1-[(2-piridil)sulfonyl]-pent-2-ino (**13u**)

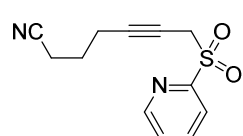


Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 5-fenil-2-pentin-1-ol (390 mg, 2.49 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con 2-mercaptopiridina (324 mg, 2.91 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (1.67 g, 7.47 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1

hexano:acetato de etilo), a 5-fenil-1-[(2-piridil)sulfonil]-pent-2-ino **13u** (511 mg, 72%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.70 - 7.53 (m, 1 H), 7.45 - 7.03 (m, 5 H), 4.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.54 - 2.32 (m, 2 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 155.9, 150.3, 140.1, 137.8, 128.4, 128.3, 127.5, 126.3, 123.2, 88.0, 67.6, 44.9, 34.4, 20.7. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$ 308.0706, encontrada 308.0707.

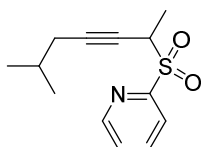
7-[(2-piridil)sulfonil]-hept-5-inonitrilo (**13v**)



Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 7-hidroxihept-5-inonitrilo (300 mg, 2.49 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con 2-mercaptopiridina (324 mg, 2.91 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (1.67 g, 7.47 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:3 hexano:acetato de etilo), a 7-[(2-piridil)sulfonil]-hept-5-inonitrilo **13v** (495 mg, 80%) como un sólido anaranjado.

P.f.: 103-107 °C. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J = 4.7, 7.5$ Hz, 1 H), 4.27 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 2.53 - 2.16 (m, 4 H), 1.73 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 156.0, 150.4, 138.1, 127.7, 122.9, 118.8, 85.8, 69.3, 44.6, 24.1, 17.7, 15.8. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$ 271.0511, encontrada 271.0510.

5-metil-2-[(2-piridil)sulfonil]-hept-3-ino (**13z**)



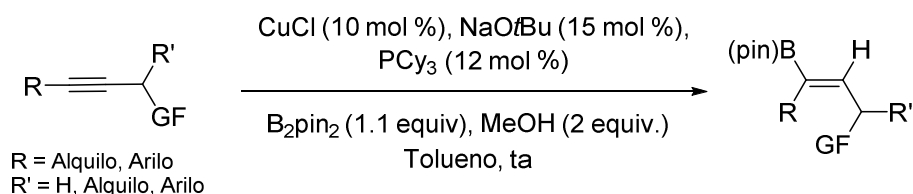
Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 6-metilhept-3-in-2-ol (600 mg, 4.75 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con 2-mercaptopiridina (633 mg, 5.70 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (3.00 g, 13.38

Parte experimental

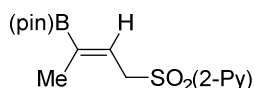
mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a 5-metil-2-[(2-piridil)sulfonyl]-hept-3-ino **13z** (764 mg, 64%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.76 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.94 (td, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.64 (m, 1 H), 4.41 - 4.64 (m, 1 H), 1.92 (dd, *J*=6.5, 2.2 Hz, 2 H), 1.46 - 1.71 (m, 4 H), 0.75 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 155.9, 150.3, 137.6, 127.4, 123.8, 87.5, 73.6, 50.5, 27.7, 27.6, 21.6, 13.7. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₃H₁₇NO₂S]⁺ 251.0980, encontrada 251.0988.

4.3.5- Borilación regioselectiva de alquinos internos portadores de un grupo funcional en posición propargílica catalizada por Cu



(Z)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonyl)piridina (**15d**)

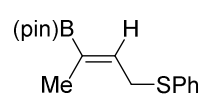


Sobre una disolución bajo atmósfera inerte de CuCl (2.6 mg, 0.026 mmol), NaOtBu (3.8 mg, 0.039 mmol), bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol), triciclohexilfosfina (9 mg, 0.0314 mmol) y 1-[(2-piridil)sulfonyl]-but-2-ino **13d** (51.2 mg, 0.262 mmol) en tolueno anhidro (0.7 mL) se añadió MeOH (22 µL, 0.524 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición de material de partida (cromatografía en capa fina, 2 h). Una vez finalizada la reacción, se añadió MeOH (2 mL) y se filtró a través de Celita[®], lavándose ésta con diclorometano. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (3:2

hexano:acetato de etilo) para obtener 67.7 mg (80%) de (Z)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15d** como un sólido blanco.

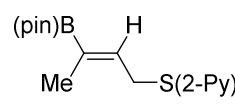
P.f.: 112-115 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 - 8.72 (m, 1 H), 8.05 (td, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J* = 1.3, 4.8, 7.8 Hz, 1 H), 6.23 (ct, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 4.26 (dd, *J* = 0.5, 7.8 Hz, 2 H), 1.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.22 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 157.1, 150.2, 137.9, 128.1, 127.3, 122.6, 83.7, 51.9, 24.7, 14.4. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.6. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₅H₂₂BNO₄S+Na]⁺ 346.1254, calculada 346.1271.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(feniltio)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15a)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de but-2-in-1-il(fenil)sulfano **13a** (42.5 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(feniltio)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15a** (57.8 mg, 76%). como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.38 - 7.31 (m, 2 H), 7.30 - 7.23 (m, 4 H), 7.22 - 7.13 (m, 1 H), 6.40 (ct, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 139.5, 131.6, 129.7, 128.8, 126.1, 83.4, 32.0, 24.8, 13.8. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.8. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₆H₂₃BO₂S+H]⁺ 291.1584, encontrada 291.1581.

(Z)-2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)tio)piridina (15b)

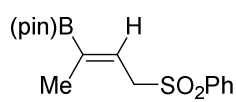
 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-[(2-piridil)tio]-but-2-ino **13b** (42.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-

Parte experimental

1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)tio)piridina **15b** (62.5 mg, 82%) como un sólido blanco.

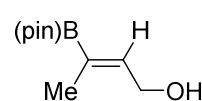
P.f.: 78-81 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.48 - 8.36 (m, 1 H), 7.46 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.97 (ddd, *J* = 0.9, 5.0, 7.4 Hz, 1 H), 6.43 (ct, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 1.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 159.0, 149.4, 139.5, 135.8, 122.1, 119.3, 83.4, 27.9, 24.8, 14.0. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.2. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₅H₂₂BNO₂S+H]⁺ 292.1537, encontrada 292.1544.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(fenilsulfonil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**15c**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-(fenilsulfonil)-but-2-ino **13c** (50.8 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(fenilsulfonil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15c** (65.8 mg, 78%) como un sólido blanco.

P.f.: 84-86 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 7.91 - 7.84 (m, 2 H), 7.64 (tt, *J* = 2.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 2 H), 6.26 (ct, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 1.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.24 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 138.8, 133.6, 129.0, 128.9, 128.4, 83.7, 56.1, 24.7, 14.0. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₆H₂₃BO₄S+Na]⁺ 345.1302, encontrada 345.1308.

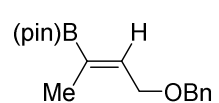
(Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-ol (**15e**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de but-2-in-1-ol **13e** (18.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-ol **15e** (35.8 mg,

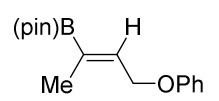
69%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo en ausencia de MeOH y se empleó 1.25 N HCl en MeOH (2 mL) para quenchar la reacción.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.57 (sa, 1 H), 1.24 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 144.0, 83.4, 59.8, 24.7, 14.1. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.1. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 221.1319, encontrada 221.1336.

(Z)-2-(4-(Benciloxi)but-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15f)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ((but-2-in-1-iloxi)metil)benceno **13f** (41.9 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-(4-(Benciloxi)but-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **15f** (58.9 mg, 78%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.44 - 7.28 (m, 5 H), 6.59 - 6.44 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 - 4.16 (m, 2 H), 1.78 - 1.67 (m, 3 H), 1.30 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 141.7, 138.4, 128.4, 127.7, 127.6, 83.4, 72.5, 67.0, 24.8, 14.3. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.3. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 310.1825, encontrada 310.1823.

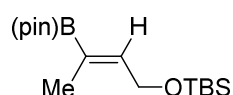
(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-fenoxibut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15g)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (but-2-in-1-iloxi)benceno **13g** (38.3 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-fenoxibut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15g** (56.7 mg, 79%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 6.98 - 6.88 (m, 3 H), 6.58 - 6.51 (m, 1 H), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 1.82 - 1.77 (m, 3 H), 1.27 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125

Parte experimental

MHz): 158.7, 140.3, 129.4, 120.6, 114.5, 83.5, 65.0, 24.8, 14.4. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.0. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 297.1632, encontrada 297.1642.

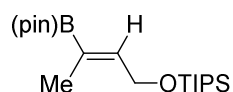
(Z)-tert-Butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)oxi)silano (15h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (but-2-en-1-iloxi)(tert-butil)dimetilsilano **13h** (48.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-tert-Butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)oxi)silano **15h** (62.2 mg, 76%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 1.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 145.5, 83.2, 60.7, 26.0, 24.8, 18.4, 14.1, -5.3. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.1. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{BO}_3\text{Si}+\text{H}]^+$ 313.2364, encontrada 313.2361.

(Z)-Triisopropil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)oxi)silano (15i)

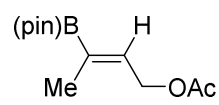


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (but-2-en-1-iloxi)triisopropilsilano **13i** (59.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-Triisopropil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)oxi)silano **15i** (76.7 mg, 82%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.41 (ct, $J = 1.3, 5.3$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 1.65 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H), 1.12 - 1.03 (m, 21 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125

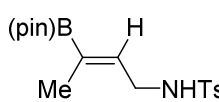
MHz): 146.0, 83.2, 61.0, 24.8, 18.0, 14.2, 12.0. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.1. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{BO}_3\text{Si}]^+$ 354.2762, encontrada 354.2751.

(Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il acetato (15j)


 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de but-2-in-1-il acetato **13j** (29.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il acetato **15j** (47.8 mg, 76%). como un aceite incoloro. α/β ratio = 10:90. Aislado como único regioisómero.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.38 - 6.26 (m, 1 H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 170.9, 138.4, 83.5, 61.5, 24.8, 20.9, 14.2. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.0. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BO}_4+\text{Na}]^+$ 263.1425, encontrada 263.1433.

(Z)-4-Metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il) bencenosulfonamida (15k)

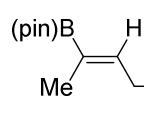

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de N-(but-2-in-1-il)-4-metilbencenosulfonamida **13k** (58.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (2:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4-Metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il) bencenosulfonamida **15k** (81.8 mg, 89%) como un sólido blanco.

P.f.: 93-98 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 7 H), 6.08 (ct, $J = 1.5$, 6.3 Hz, 1 H), 4.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H), 1.22 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 143.4, 138.6, 136.9, 129.6, 127.2, 83.5, 41.1, 24.7, 21.5, 14.0. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160

Parte experimental

MHz): 29.9. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{17}H_{26}BNO_4S+Na]^+$ 374.1567, encontrada 374.1563.

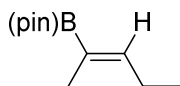
(Z)-2-(5-(Benciloxi)pent-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**15l**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ((pent-3-in-1-iloxi)metil)benceno **13l** (45.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-(5-(Benciloxi)pent-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **15l** (57.3 mg, 72%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 12:88. Aislado como mezcla de regioisómeros.

(Regioisómero mayoritario) 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 5 H), 6.31 (ct, $J = 1.8$, 7.1 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz): 141.7, 138.5, 128.3, 127.7, 127.5, 83.2, 72.9, 69.2, 29.4, 24.8, 14.0. ^{11}B NMR ($CDCl_3$, 160 MHz): 30.2. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[C_{18}H_{27}BO_3+Na]^+$ 325.1945, encontrada 325.1941.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**15m**)

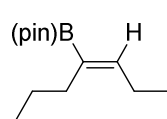


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-pentino **13m** (17.8 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (90:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15m** (15.2 mg, 30%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 15:85. Aislado como mezcla de regioisómeros.

(Regioisómero mayoritario) 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): 6.31 (ct, $J = 1.3$, 6.9 Hz, 1 H), 2.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3

H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 148.1, 83.1, 24.8, 21.9, 13.7, 13.3. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.5.

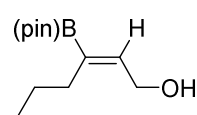
(Z)-2-(Hept-3-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15n)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-heptino **13n** (25.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (90:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-(Hept-3-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **15n** (21.6 mg, 37%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 43:57 (no asignado). Aislado como mezcla de regioisómeros.

Datos de RMN para la mezcla de regioisómeros (M =mayoritario, m =minoritario) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.80 - 6.65 ($M+m$, m, 1 H), 2.46 - 2.33 ($M+m$, m, 2 H), 2.16 - 2.04 ($M+m$, m, 2 H), 1.62 (m , sxt, $J = 7.6$ Hz, 1.15 H), 1.35 (M , sxt, $J = 7.3$ Hz, 1.50 H), 1.20 (M , t, $J = 7.6$ Hz, 1.86 H), 1.09 ($M+m$, m, 12 H), 0.99 (m , t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 0.91 (m , t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 0.83 (M , t, $J = 7.4$ Hz, 1.90 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 148.7, 146.3, 83.3, 31.4, 31.0, 25.3, 25.3, 24.3, 23.2, 22.7, 22.5, 15.7, 14.7, 14.5, 14.3. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.8. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BO}_2]^+$ 224.1948, encontrada 224.1950.

(Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-ol (15p)

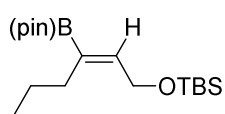


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de hex-2-in-1-ol **13p** (25.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-ol **15p** (31.4 mg, 53%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 14:86. Aislado como único regioisómero.

Parte experimental

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 6.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.40 - 1.33 (m, 3 H), 1.25 (s, 12 H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 143.4, 83.3, 59.6, 30.9, 24.7, 23.2, 13.9. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.4. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₂₃BO₃+Na]⁺ 249.1632, encontrada 249.1641.

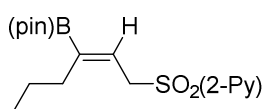
(*Z*)-*tert*-Butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)oxi)silano (**15q**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de *tert*-butil(hex-2-in-1-iloxi)dimetilsilano **13q** (55.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (*Z*)-*tert*-Butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)oxi)silano **15q** (66.9 mg, 75%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 14:86. Aislado como mezcla de regioisómeros.

(*Regioisómero mayoritario*) **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 6.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.30 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.35 (sxt, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 1.25 (s, 12 H), 0.92 - 0.86 (m, 12 H), 0.07 - 0.05 (s, 6 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 145.0, 83.1, 60.4, 31.0, 26.0, 24.7, 23.1, 18.4, 14.0, -5.2. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₈H₃₇BO₃Si+Na]⁺ 363.2497, encontrada 363.2521.

(*Z*)-2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina (**15r**)

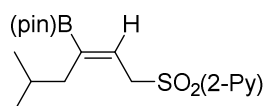


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-[(2-piridil)sulfonil]-hex-2-ino **13r** (58.4 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (*Z*)-2-((3-

(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15r** (73.6 mg, 80%) como un sólido blanco.

P.f.: 55-59 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 - 8.72 (m, 1 H), 8.04 (td, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, *J* = 1.1, 4.7, 7.7 Hz, 1 H), 6.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.28 - 1.17 (m, 15 H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.9, 150.2, 137.8, 127.5, 127.3, 122.7, 83.5, 51.8, 30.9, 24.6, 22.7, 13.9. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.0. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₇H₂₆BNO₄S+H]⁺ 352.1748, encontrada 352.1767.

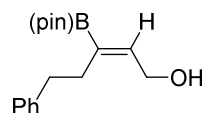
(Z)-2-((5-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina (15s)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-metil-1-[(2-piridil)sulfonil]-hex-2-ino **13s** (62.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-((5-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15s** (73.7 mg, 77%) como un sólido blanco.

P.f.: 93-97 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.04 (td, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.97 - 7.89 (m, 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 1 H), 6.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 1.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.64 - 1.53 (m, 1 H), 1.20 (s, 12 H), 0.81 - 0.76 (m, 6 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.9, 150.2, 137.8, 128.2, 127.3, 122.8, 83.6, 52.1, 37.6, 28.8, 24.6, 22.4. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 29.9. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₈H₂₈BNO₄S+Na]⁺ 388.1724, encontrada 388.1711.

(Z)-5-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-en-1-ol (15t)



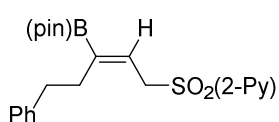
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-fenilpent-2-en-1-ol **13t** (41.9 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg,

Parte experimental

0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-5-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-en-1-ol **15t** (53.2 mg, 70%) como un aceite incoloro. α/β ratio = 16:84. Aislado como mezcla de regioisómeros.

(Regioisómero mayoritario) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.21 - 7.13 (m, 3 H), 6.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.28 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 144.0, 142.0, 128.8, 128.2, 125.8, 83.4, 59.2, 36.0, 30.8, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.4.

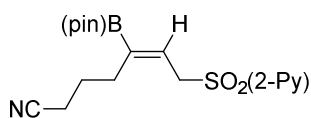
(Z)-2-((5-Fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-en-1-il)sulfonil)piridina (**15u**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-fenil-1-[(2-piridil)sulfonil]-pent-2-ino **13u** (74.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-((5-Fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15u** (82.3 mg, 76%) como un sólido blanco. α/β ratio = 7:93. Aislado como único regioisómero.

P.f.: 92-95 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.92 (dt, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 1.0, 4.8, 7.6$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 7.19 - 7.10 (m, 3 H), 6.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.22 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 157.0, 150.2, 141.6, 137.9, 128.6, 128.5, 128.3, 127.3, 125.8, 122.6, 83.6, 51.5, 35.6, 30.9, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.8. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BNO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ 436.1724, encontrada 436.1711.

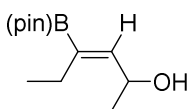
(Z)-7-(Piridin-2-ilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-5-enenitrilo (15v)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 7-[(2-piridil)sulfonil]-hept-5-inonitrilo **13v** (65.0 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-7-(Piridin-2-ilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-5-enenitrilo **15v** (71.0 mg, 72%) como un sólido blanco. α/β ratio = 13:87. Aislado como mezcla de regioisómeros.

P.f.: 80-83 °C. (*Regioisómero mayoritario*) $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8.78 - 8.75 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.96 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1 H), 7.57 (ddd, $J = 1.0, 4.8, 7.6$ Hz, 1 H), 6.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.23 (s, 12 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 157.1, 150.2, 138.1, 129.4, 127.5, 122.5, 119.7, 83.9, 51.7, 28.1, 25.1, 24.7, 16.8. $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 160 MHz): 29.7. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ 399.1520, encontrada 399.1517.

(Z)-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-3-en-2-ol (15w)



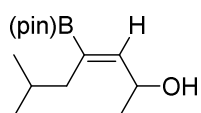
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de hex-3-in-2-ol **13w** (25.7 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-3-en-2-ol **15w** (48.1 mg, 81%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 6.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.70 (q, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 2.17 (c, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.42 (sa, 1 H), 1.29 - 1.23 (m, 15 H), 0.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 3 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 146.9, 83.3, 64.2, 24.8, 24.7, 23.3, 22.2, 15.1. $^{11}\text{B NMR}$

Parte experimental

(CDCl₃, 160 MHz): 30.5. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para [C₁₂H₂₃BO₃+Na]⁺ 249.1632, encontrada 249.1640.

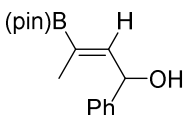
(Z)-6-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-3-en-2-ol (**15x**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 6-metilhept-3-in-2-ol **13x** (33.1 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-6-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-3-en-2-ol **15x** (41.9, 69%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 6.24 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.66 (cd, J = 6.5, 8.6 Hz, 1 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.67 (spt, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.44 (sa, 1 H), 1.28 - 1.21 (m, 15 H), 0.91 - 0.81 (m, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 147.8, 83.3, 64.2, 37.8, 29.1, 24.7, 24.6, 23.0, 22.6, 22.5. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.6. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para [C₁₄H₂₇BO₃+Na]⁺ 277.1945, encontrada 277.1952.

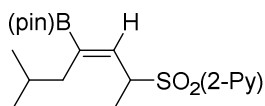
(Z)-1-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-ol (**15y**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-fenilbut-2-en-1-ol **13y** (38.3 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-1-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-ol **15y** (52.4 mg, 73%) como un sólido blanco.

P.f.: 92-96°C. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 - 7.24 (m, 1 H), 6.45 (cd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 3.5, 8.3 Hz, 1 H), 1.91 - 1.87 (m, 1 H), 1.84 (d, J = 1.8 Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 145.9, 143.0, 128.5, 127.5, 126.2, 83.5, 70.4, 24.8, 24.7, 14.5. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para [C₁₆H₂₃BO₃+Na]⁺ 297.1632, encontrada 297.1636.

(Z)-2-((6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-3-en-2-il)sulfonil)piridina (15z)

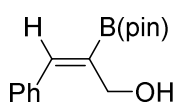


Siguiendo el procedimiento general, la reacción 5-metil-2-[(2-piridil)sulfonil]-hept-3-ino **13z** (65.8 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-2-((6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-3-en-2-il)sulfonil)piridina **15z** (73.7 mg, 77%) como un sólido blanco.

P.f.: 89-92 °C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 8.67 - 8.81 (m, 1 H), 7.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.88 (td, *J*=7.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J*=7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1 H), 6.13 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 4.54 - 4.66 (m, 1 H), 1.80 (dd, *J*=13.2, 8.2 Hz, 1 H), 1.67 (dd, *J*=13.2, 6.0 Hz, 1 H), 1.43 - 1.55 (m, 4 H), 1.19 (d, *J*=6.3 Hz, 12 H), 0.78 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 156.2, 150.3, 137.4, 135.7, 127.2, 123.9, 83.5, 56.2, 37.6, 28.6, 24.8, 24.4, 22.8, 22.0, 12.9. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.1. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₉H₃₀BNO₄S+H]⁺ 380.2061, encontrada 380.2071.

Alquinos internos con sustitución arílica

(Z)-3-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (15o)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-fenilprop-2-in-1-ol **13o** (34.6 mg, 0.262 mmol) con bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo), a (Z)-3-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol **15o** (40.2 mg, 59%) como un sólido blanco.

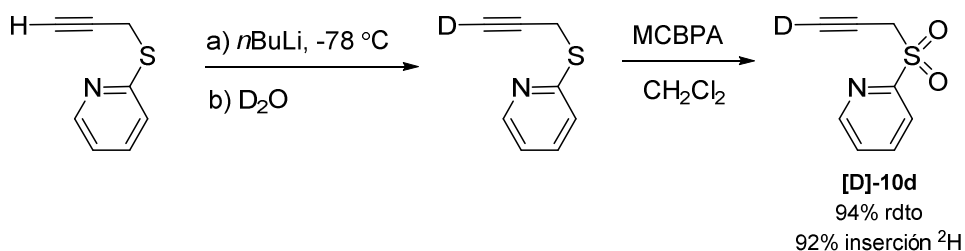
P.f.: 67-70°C. **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz): 7.38 - 7.32 (m, 3 H), 7.32 - 7.27 (m, 3 H), 4.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 1.33 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 144.0, 136.6, 129.3, 128.2, 127.9, 83.9, 61.2, 24.8. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz):

Parte experimental

30.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_3+\text{Na}]^+$ 283.1475, encontrada 283.1480.

4.3.6- Estudios mecanísticos. Reacción de borilación regioselectiva de alquinos catalizada por Cu empleando sustratos marcados con deuterio.

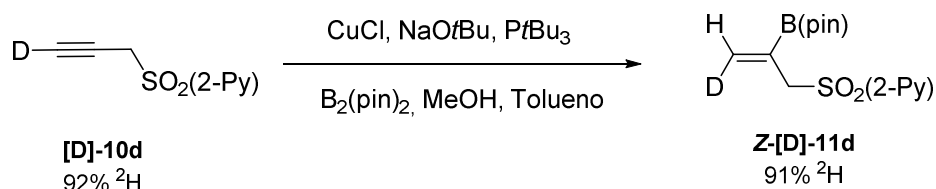
Síntesis de 3-[(2-piridil)sulfonyl]-(3- ^2H)prop-1-ino [D]-10d



Se añadió $n\text{BuLi}$ (2.5 M en hexano, 2.36 mL, 5.89 mmol) sobre una disolución de 2-(2-propiniltio)piridina (800 mg, 5.36 mmol) en THF anhidro (25 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a esa temperatura. Entonces, se incrementó la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió agua deuterada (10 mL). Se llevó a cabo entonces un *proceso estándar de aislamiento* y el crudo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 , se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y acto seguido se añadió MCPBA (77%, 2.90 g, 12.98 mmol). La reacción se agitó hasta oxidación completa del material de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Se trató con tiosulfato sódico (0.2 M, 20 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, el crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 910 mg (94% rdto, 92% inserción ^2H) del producto 3-[(2-piridil)sulfonyl]-(3- ^2H)prop-1-ino [D]-10d como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.78 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1 H), 8.14 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H), 8.00 (td, $J = 7.7, 1.4\text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (dd, $J = 7.2, 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.27 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 0.08 H).

Borilación regioselectiva de 3-[(2-piridil)sulfonyl]-(3-²H)prop-1-ino [D]-10d



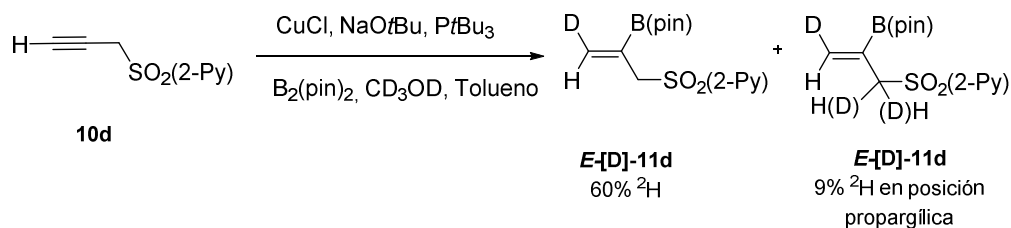
A una disolución de CuCl (2.6 mg, 0.026 mmol, 10 mol%), NaO^tBu (3.8 mg, 0.039 mmol, 15 mol%), bis(pinacolato)diboro (73.2 mg, 0.288 mmol, 1.1 equiv), y 3-[(2-piridil)sulfonyl]-(3-²H)prop-1-ino **[D]-10d** (47.5 mg, 0.262 mmol) en tolueno anhidro (0.7 mL) y bajo atmósfera de argón se añadió primero tri-*tert*-butilfosfina (8 µL, 0.0314 mmol, 12 mol%) y posteriormente MeOH (22 µL, 0.524 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completa desaparición del material de partida (cromatografía en capa fina, 1 h). La reacción se trató entonces con MeOH (2 mL), se filtró sobre Celita[®] y esta se lavó con CH₂Cl₂. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo resultante se purificó a través de cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 63.8 mg (79%) de **Z-[D]-11d** (91% ²H).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.83 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 5.60 - 5.64 (m, 0.09 H), 4.17 (s, 2 H), 1.16 (s, 12 H). ²H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 5.75.

Los valores de desplazamiento químico de los protones alquenílicos se determinaron inequívocamente mediante un experimento 2D NOESY del producto de borilación no deuterado.

Parte experimental

*Borilación regioselectiva de 3-[(2-piridil)sulfonyl]-prop-1-ino **10d** empleando CD₃OD*



Seguendo el procedimiento anteriormente descrito, se obtuvieron 62.4 mg (77%, 60% ^2H) de **E-[D]-11d** como un sólido blanco.

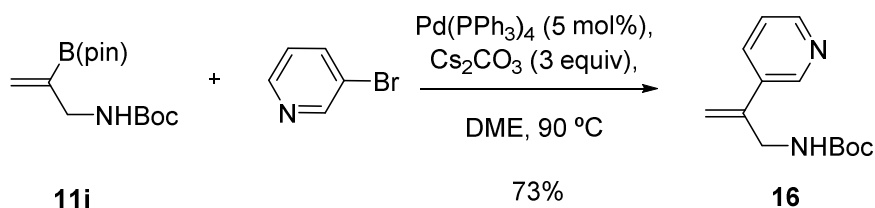
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8.69 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.83 (td, $J = 7.6$, 1.4 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, $J = 7.3$, 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.94 (s, 0.40 H), 5.60 - 5.64 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 1.16 (s, 12 H). ^2H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 6.1, 4.25.

Los valores de desplazamiento químico de los protones alquénlicos se determinaron inequívocamente mediante un experimento 2D NOESY del producto de borilación no deuterado.

4.3.7- Aplicaciones sintéticas de los productos de borilación.

4.3.7.1- Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

tert-butil (2-(piridin-3-il)alil)carbamato (**16**)²³⁴

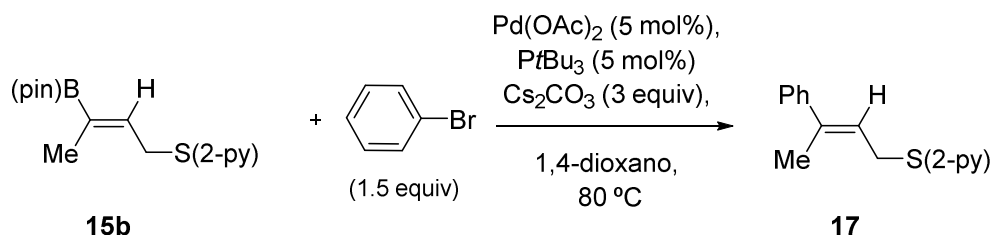


²³⁴ F. Berrée, P. Girard-Le Bleis, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4935

Sobre una disolución de paladio tetrakis(trifenilfosfina) (10.2 mg, 5 mol%), Cs₂CO₃ (172 mg, 0.528 mmol) y 3-bromopiridina (20 µL, 0.212 mmol) en DME (2 mL) se añadió *tert*-Butil (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)carbamato **11i** (50 mg, 0.176 mol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. Posteriormente, la mezcla se filtró sobre Celita® y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 30.3 mg (73%) de *tert*-butil (2-(piridin-3-il)alil)carbamato **16** como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.02 - 9.23 (m, 2 H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.70 (sa, 1 H), 4.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 1.42 (s, 9 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 155.7, 149.0, 147.6, 142.5, 134.6 (señal ancha), 133.4, 123.4 (señal ancha), 114.8, 79.7, 44.1, 28.3. EMAR-EI (*m/z*): calculada para [C₁₃H₁₈N₂O₂+H]⁺ 235.1441, encontrada 235.1453.

(*E*)-2-((3-fenilbut-2-en-1-il)tio)piridina (17)



Sobre una disolución de Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.053 mmol, 5 mol%), Cs₂CO₃ (1.05 g, 3.21 mmol), tri-*tert*-butilfosfina (52 µL, 0.214 mmol) y bromobenceno (169 µL, 1.607 mmol) en 1-4 dioxane anhidro (5 mL) se añadió (*Z*)-2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)tio)piridina **15b** (312 mg, 1.07 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. Posteriormente, la suspensión se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró sobre Celita®, tras lo cual se llevó a cabo

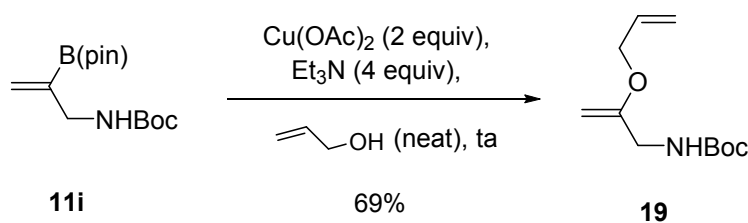
Parte experimental

un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (5:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 186.1 mg (72%) de (E)-2-((3-fenilbut-2-en-1-il)tio)piridina **17** como un aceite amarillento.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.60 - 7.16 (m, 7 H), 7.03 (dd, *J* = 5.4, 6.8 Hz, 1 H), 6.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz): 158.9, 149.3, 142.9, 138.3, 135.7, 128.1, 127.0, 125.7, 122.7, 122.2, 119.3, 28.8, 15.9. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₅H₁₅NS]⁺ 241.0925, encontrada 241.0931.

4.3.7.2- Reacción de Chan-Lam-Evans. Formación de alil vinil éteres²³⁵

tert-butil (2-(aliloxi)alil)carbamato (**19**)

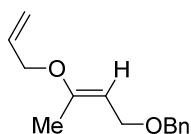


Sobre una disolución de *tert*-Butil (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)carbamato **11i** (60 mg, 0.212 mmol) en alcohol alílico (1.5 mL) se añadió trietilamina (118 µL, 0.847 mmol) y Cu(OAc)₂ (77 mg, 0.423 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual se añadió a la reacción una disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio (3 mL) y se llevó a cabo un proceso estándar de aislamiento. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (9:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 31.3 mg (69%) de *tert*-butil (2-(aliloxi)alil)carbamato **19** como un aceite incoloro.

²³⁵ R. E. Shade, A. M. Hyde, J. -C. Olsen, C. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1202.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 5.87 - 6.06 (m, 1 H), 5.32 (dd, $J = 17.3$, 1.5 Hz, 1 H), 5.23 (dd, $J = 10.5$, 1.2 Hz, 1 H), 4.77 (sa, 1 H), 4.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 1.45(s, 9 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 159.0, 155.7, 133.0, 117.4, 82.4, 79.5, 68.4, 43.7, 28.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$ 236.1257, encontrada 236.1256.

(E)-(((3-(aliloxi)but-2-en-1-il)oxi)metil)benceno (20)



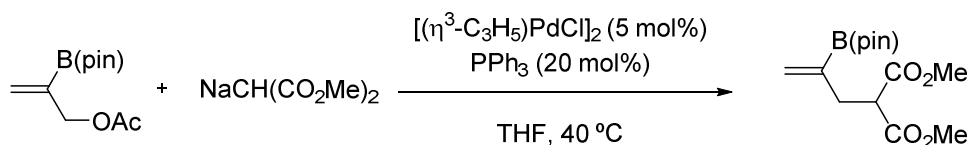
Siguiendo el procedimiento descrito y a una temperatura de reacción a 40 °C, la reacción de (Z)-2-(4-(Benciloxi)but-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **15f** (61.1 mg, 0.212 mmol) con alcohol alílico (1.5 mL) en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (77 mg, 0.423 mmol) dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica (9:1 hexano:acetato de etilo), a (E)-(((3-(aliloxi)but-2-en-1-il)oxi)metil) benceno **20** (31.0 mg, 67%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.39 - 7.26 (m, 5 H), 5.98 (tdd, $J = 5.4$, 10.6, 17.2 Hz, 1 H), 5.33 (cd, $J = 1.7$, 17.2 Hz, 1 H), 5.23 (cd, $J = 1.4$, 10.5 Hz, 1 H), 4.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.27 - 4.21 (m, 2 H), 4.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.85 (s, 3 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 157.4, 138.6, 133.3, 128.3, 127.8, 127.5, 117.3, 94.1, 71.5, 67.7, 66.4, 16.5. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2+\text{Na}]^+$ 241.1199, encontrada 241.1209.

Parte experimental

4.3.8- Reacción de sustitución alílica sobre los productos de borilación. Hidroboración formal regioselectiva de alquinos internos no activados.

4.3.8.1- Reacción de sustitución alílica empleando nucleófilos estabilizados, reacción de *Tsuji-Trost*²³⁶



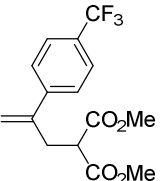
Dimetil 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)malonato (**21**)

Se disolvió $[\text{CIPd}(\text{alil})]_2$ (4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) y PPh_3 (11.4 mg, 0.44 mmol, 20 mol%) en 1 mL de THF anhidro a temperatura ambiente y la disolución resultante se agitó bajo atmósfera de argón durante 30 min. A esta disolución se añadió 2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil acetato **11h** (49.4 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. En un vial independiente se añadió NaH (29 mg, 0.72 mmol) en 4 mL de THF anhidro y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C para añadir dimetil malonato (75 μL , 0.66 mmol). Una vez la mezcla de reacción tiene un aspecto transparente, se calentó a reflujo durante 15 min. Posteriormente, esta disolución se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió el contenido al matraz conteniendo el catalizador y el material de partida mediante una cánula. La mezcla se calentó a 40 °C hasta completa desaparición del material de partida (cromatografía en capa fina, 17 h). Se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se trató con una disolución saturada de cloruro de amonio (5 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (9:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 42.6 mg (65%) de Dimetil 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)malonato **21** como un aceite incoloro.

²³⁶ M. H. Hussain, P. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1834.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 5.76 - 5.89 (m, 1 H), 5.66 (sa, 1 H), 3.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 6 H), 2.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 1.26 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 169.6, 132.1, 83.6, 52.3, 51.2, 34.9, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.7. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BO}_6+\text{Na}]^+$ 321.1479, encontrada 321.1462.

Reacción de Suzuki. Síntesis de dimetil 2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)alil)malonato (22)

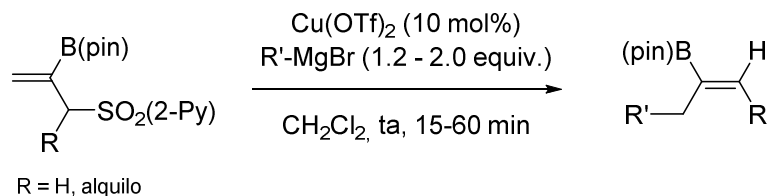
 A una disolución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9.7 mg, 8.38×10^{-3} mmol, 5 mol%), Cs_2CO_3 (164 mg, 0.503 mmol) y 4-bromobenzotrifluoruro (30.5 μL , 0.218 mmol) en DME anhidro (2 mL) se añadió Dimetil 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)malonato **21** (50 mg, 0.167 mmol). El vial se selló herméticamente y se calentó a 60°C durante una noche. La suspensión se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se filtró sobre Celita[®], tras lo cual se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (9:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 32.3 mg (61%) de dimetil 2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)alil)malonato **22** como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 3.70 (s, 6 H), 3.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 169.1, 143.7, 143.5, 129.8 (q, $J = 33$ Hz), 126.6, 125.4 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.1 (q, $J = 272$ Hz), 116.7, 52.6, 50.6, 34.4. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_3+\text{Na}]^+$ 339.0814, encontrada 339.0825.

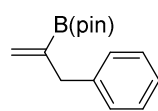
Parte experimental

4.3.8.2- Reacción de alquilación alílica catalizada por Cu empleando reactivos de Grignard como nucleófilos.

- *Vinilboronatos 1,1-disustituidos*



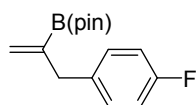
4,4,5,5-tetrametil-2-(3-fenilprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**11l**)²³⁷



A una disolución de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (4.7 mg, 0.012 mmol, 10 mol%) en diclorometano anhidro (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 155 μL , 0.155 mmol) lentamente. La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (cromatografía en capa fina, 40 min). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (50:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 24.9 mg (79%) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-fenilprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **11l** como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.13-7.25 (m, 5 H), 5.82 (s, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 1.21 (s, 12 H).

2-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**23a**)



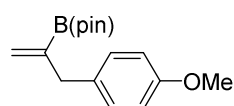
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg,

²³⁷ W. J. Moran, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2413

0.129 mmol) con bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1.0 M en THF, 155 μ L, 0.155 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (50:1 hexano:acetato de etilo), a 2-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **23a** (24.9 mg, 74%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 6.89 - 6.99 (m, 2 H), 5.78 - 5.87 (m, 1 H), 5.53 (sa, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 1.22 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 162.2, 160.3, 136.3, 136.3, 130.5, 130.4, 129.8, 114.8, 114.7, 83.5, 40.7, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.1 EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BO}_2\text{F}]^+$ 262.1540, encontrada 262.1547.

2-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (23b)

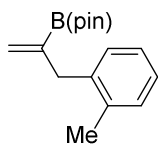


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonyl)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (0.5 M en THF, 516 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:2 hexano:tolueno), a 2-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **23b** (22.6 mg, 65%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 $^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 6.77 - 6.85 (m, 2 H), 5.75 - 5.85 (m, 1 H), 5.50 (sa, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 1.21 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 157.7, 132.8, 130.0, 129.4, 113.5, 83.4, 55.2, 40.5, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.1. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3]^+$ 274.1740, encontrada 274.1735.

Parte experimental

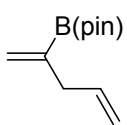
4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(*o*-tolil)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**23c**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con bromuro de *o*-tolilmagnesio (2.0 M en Et₂O, 78 μ L, 0.155 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (98:2 hexano:*t*BuOMe), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(*o*-tolil)prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **23c** (24.1 mg, 72%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.03 - 7.20 (m, 4 H), 5.77 - 5.89 (m, 1 H), 5.31 (sa, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.25 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 138.5, 136.7, 130.0, 129.9, 129.6, 126.0, 125.6, 83.5, 38.2, 24.7, 19.4. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.1. EMAR-EI (*m/z*): calculada para [C₁₆H₂₃BO₂]⁺ 258.1791, encontrada 258.1789.

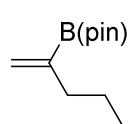
4,4,5,5-Tetrametil-2-(penta-1,4-dien-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**23d**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con bromuro de vinilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (20:1 hexano:Et₂O), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(penta-1,4-dien-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **23d** (12.8 mg, 51%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 5.84 - 5.95 (m, 1 H), 5.79 - 5.84 (m, 1 H), 5.63 (sa, 1 H), 4.94 - 5.07 (m, 2 H), 2.90 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 1.26 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 137.2, 129.6, 115.2, 83.4, 39.2, 24.7. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.1. EMAR-EI (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₉BO₂]⁺ 194.1478, encontrada 194.1476.

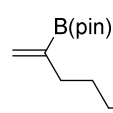
4,4,5,5-Tetrametil-2-(pent-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (23e)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con bromuro de etilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (20:1 hexano:Et₂O), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(pent-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **23e** (13.8 mg, 55%). como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 5.73 - 5.79 (m, 1 H), 5.59 (sa, 1 H), 2.12 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 1.44 (sxt, *J*=7.6 Hz, 2 H), 1.26 (s, 12 H), 0.89 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 128.9, 83.3, 37.5, 24.7, 22.4, 13.8. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.2. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₁H₂₁BO₂]⁺ 196.1635, encontrada 196.1631.

4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-fenilpent-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (23f)

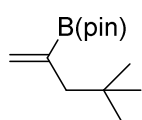


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonil)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con cloruro de fenetilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:tolueno), a 4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-fenilpent-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **23f** (21.3 mg, 61%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 3 H), 5.76 - 5.82 (m, 1 H), 5.58 - 5.63 (m, 1 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.21 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.26 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 142.8, 129.2, 128.4, 128.2, 125.5, 83.3, 35.5, 35.1, 30.9, 24.8. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.2. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₇H₂₅BO₂]⁺ 272.1948, encontrada 272.1948.

Parte experimental

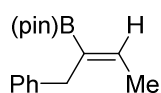
2-(4,4-Dimetilpent-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**23g**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de 2-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) alil)sulfonyl)piridina **11d** (40 mg, 0.129 mmol) con bromuro de tert-butilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (98:2 hexano:*t*BuOMe), a 2-(4,4-Dimetilpent-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **23g** (13.8 mg, 67%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a 0 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 5.85 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 5.52 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 2.07 (s, 2 H), 1.26 (s, 12 H), 0.86 (s, 9 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 131.9, 83.3, 48.7, 31.4, 29.3, 24.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.3. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BO}_2]^+$ 224.1948, encontrada 224.1954.

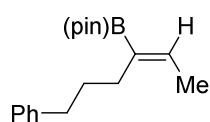
(Z)-2-(4,4-Dimetilpent-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**24a**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de 2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)sulfonyl)piridina **11r** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 155 μ L, 0.155 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a 2-(4,4-Dimetilpent-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **24a** (26.2 mg, 79%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C. Aislado como una mezcla de regioisómeros $\gamma:\alpha = 93:7$.

(Regioisómero mayoritario): ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.20 - 7.25 (m, 4 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 6.55 (c, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 1.80 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.20 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 141.8, 141.2, 128.5, 128.0, 125.3, 83.1, 33.8, 24.6, 14.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.5. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_2]^+$ 258.1791, encontrada 258.1796.

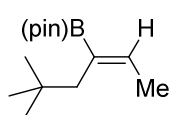
(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(6-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (24b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)sulfonil)piridina **11r** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenetilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (1:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(6-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **24b** (20.5 mg, 56%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C. Aislado como único regioisómero.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 6.44 (c, $J=6.6$ Hz, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 2.21 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 1.65 - 1.74 (m, 5 H), 1.26 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 143.0, 140.6, 128.4, 128.2, 125.5, 83.0, 35.8, 31.5, 27.9, 24.7, 14.2. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.5. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_2]^+$ 286.2104, encontrada 286.2102.

(Z)-2-(5,5-Dimetilhex-2-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (24c)

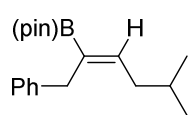


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-2-il)sulfonil)piridina **11r** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de tert-butilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (2:1 hexano:tolueno), a (Z)-2-(5,5-Dimetilhex-2-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **24c** (20.2 mg, 65%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C. Aislado como único regioisómero.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.51 (c, $J=6.9$ Hz, 1 H), 2.10 (s, 2 H), 1.70 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H), 0.87 (s, 9 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 141.7, 83.0, 40.9, 33.3, 29.7, 24.7, 15.2. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.8. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BO}_2]^+$ 238.2104, encontrada 238.2109.

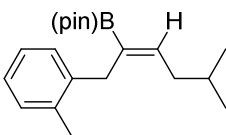
Parte experimental

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**24d**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonyl)piridina **11u** (47.1 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **24d** (28.9 mg, 75%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C. Aislado como una mezcla de regioisómeros $\gamma:\alpha = 96:4$. (Regioisómero mayoritario): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.09 - 7.25 (m, 5 H), 6.44 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 2.11 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.19 (s, 12 H), 0.91 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 145.9, 142.0, 128.6, 128.0, 125.3, 83.1, 38.0, 34.3, 28.4, 24.6, 22.6. $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 160 MHz): 30.6. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_2]^+$ 300.2261, encontrada 300.2271.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-1-(o-tolil)hex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**24e**)

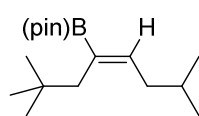


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonyl)piridina **11u** (47.1 mg, 0.129 mmol) con bromuro de *o*-tolilmagnesio (2.0 M en Et_2O , 129 μ L, 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-1-(*o*-tolil)hex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **24e** (26.6 mg, 66%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50 °C. Aislado como único regioisómero.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.01 - 7.15 (m, 4 H), 6.51 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.02 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.17 (s, 12 H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 146.2, 139.7, 136.3, 129.5, 128.1, 125.4, 125.3,

83.1, 38.0, 31.5, 28.3, 24.6, 22.6, 19.8. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.6. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BO}_2]^+$ 314.2417, encontrada 314.2415.

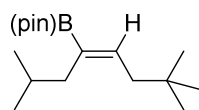
(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,2,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (24f)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonyl piridina **11u** (47.1 mg, 0.129 mmol) con bromuro de tert-butilmagnesio (1.0 M en THF, 258 μL , 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,2,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano **24f** (25.6 mg, 71%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50°C . Aislado como único regioisómero.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.08 (s, 2 H), 2.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 1.25 (s, 12 H), 0.85 - 0.93 (m, 15 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 146.4, 83.0, 41.6, 38.4, 33.1, 29.7, 28.4, 24.7, 22.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.8. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{BO}_2]^+$ 280.2574, encontrada 280.2568.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,7,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (24g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-((5,5-Dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-1-en-3-il)sulfonyl) piridina **11v** (50.8 mg, 0.134 mmol) con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 134 μL , 0.268 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (diclorometano), a (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,7,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano **24g** (26.8 mg, 71%) como un aceite incoloro. La reacción se llevó a cabo a -50°C .

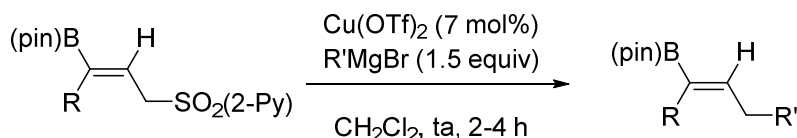
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 1.95 (m, 4H), 1.7 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.18 (s, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz):

Parte experimental

143.5, 83.0, 42.6, 37.7, 31.4, 29.7, 29.3, 24.9, 22.8. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.9.

EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{BO}_2]^+$ 280.2574, encontrada 280.2566.

- Vinilboronatos trisustituídos

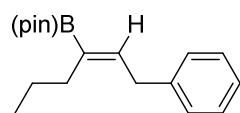


(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**26a**)

A una disolución de (Z)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonyl)piridina **15d** (41.7 mg, 0.129 mmol) y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.3 mg, 0.009 mmol, 7 mol%) en diclorometano anhidro (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μL , 0.194 mmol) lentamente. La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (cromatografía en capa fina, 120 min). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (3:1 hexano:tolueno) para obtener 25.6 mg (77%) de (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **26a** como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 3 H), 6.54 (tc, $J=7.0$, 1.8 Hz, 1 H), 3.54 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 1.87 (d, $J=1.6$ Hz, 3 H), 1.31 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 144.2, 140.5, 128.6, 128.4, 125.8, 83.2, 35.1, 24.8, 14.0. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.8. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_2]^+$ 258.1791, encontrada 258.1801.

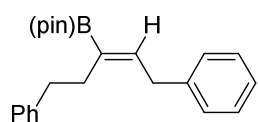
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (26b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15r** (45.3 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μ L, 0.194 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **26b** (29.5 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 3 H), 6.44 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.49 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.24 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.43 (sxt, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.24 (s, 12 H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 143.6, 140.6, 128.7, 128.4, 125.8, 83.1, 34.9, 30.7, 24.7, 23.3, 14.1. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.6. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_2]^+$ 286.2104, encontrada 286.2098.

(Z)-2-(1,5-difenilpent-2-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26c)



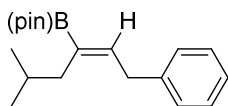
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((5-Fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15u** (53.3 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μ L, 0.194 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:1 hexano:tolueno), a (Z)-2-(1,5-difenilpent-2-en-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **26c** (37.2 mg, 83%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.14 - 7.30 (m, 8 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 6.44 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.33 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.72 (t, $J=8.2$ Hz, 2 H), 2.57 (t, $J=8.2$ Hz, 2 H), 1.24 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 144.4, 142.4, 140.4, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2,

Parte experimental

125.8, 125.6, 83.1, 36.2, 34.8, 30.8, 24.8. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.4. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BO}_2]^+$ 348.2261, encontrada 348.2276.

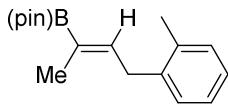
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (26d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((5-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil) piridina **15s** (47.1 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μL , 0.194 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **26d** (27.9 mg, 72%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 3 H), 6.47 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.48 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.15 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.68 - 1.81 (m, 1 H), 1.24 (s, 12 H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 144.2, 140.6, 128.7, 128.4, 125.8, 83.1, 37.6, 35.1, 29.2, 24.7, 22.7. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.6. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_2]^+$ 300.2261, encontrada 300.2263.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(o-tolil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (26e)

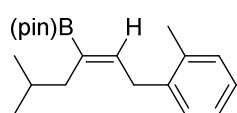


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonil)piridina **15d** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de *o*-tolilmagnesio (2.0 M en Et_2O , 129 μL , 0.258 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(*o*-tolil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **26e** (19.2 mg, 71%) como un aceite incoloro. Reacción llevada a cabo a -50°C .

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.06 - 7.20 (m, 4 H), 6.36 (tc, $J=6.9$, 1.6 Hz, 1 H), 3.44 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.81 (d, $J=1.6$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 ,

125 MHz): 143.7, 138.7, 136.3, 130.1, 129.2, 126.1, 126.0, 83.2, 33.0, 24.8, 19.6, 14.1. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.2. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_2]^+$ 272.1948, encontrada 272.1947.

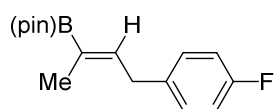
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-(o-tolil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (26f)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((5-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hex-2-en-1-il)sulfonil) piridina **15s** (47.1 mg, 0.129 mmol) con bromuro de *o*-tolilmagnesio (2.0 M en Et_2O , 193 μL , 0.387 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-(*o*-tolil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **26f** (21.6 mg, 54%) como un aceite incoloro. Reacción llevada a cabo a -50°C .

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.12 (dt, $J=5.4$, 2.5 Hz, 4 H), 6.38 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.44 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.16 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 1.24 (s, 12 H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 143.7, 139.0, 136.3, 130.0, 129.1, 126.1, 126.0, 83.1, 37.8, 32.9, 29.1, 24.7, 22.7, 19.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.8. **EMAR-ESI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BO}_2+\text{H}]^+$ 315.2489, encontrada 315.2495.

(Z)-2-(4-(4-fluorofenil)but-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26g)

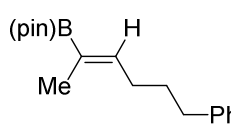


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonil) piridina **15d** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μL , 0.194 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (Z)-2-(4-(4-fluorofenil)but-2-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **26g** (19.9 mg, 72%) como un aceite incoloro.

Parte experimental

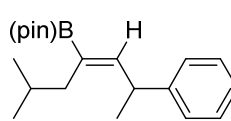
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 6.42 (tc, *J*=6.9, 1.6 Hz, 1 H), 3.44 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 1.79 (d, *J*=1.9 Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 162.3, 160.3, 143.9, 136.1, 136.0, 130.0, 129.9, 115.2, 115.0, 83.3, 34.2, 24.8, 14.0. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.4. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₆H₂₂BO₂F]⁺ 276.1697, encontrada 276.1693.

(*Z*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(6-fenilhex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**26h**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*Z*)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-en-1-il)sulfonyl)piridina **15d** (41.7 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenetilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μL, 0.193 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (*Z*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(6-fenilhex-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **26h** (21.1 mg, 60%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.14 - 7.21 (m, 3 H), 6.34 (tc, *J*=6.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.17 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 1.75 (quin, *J*=7.9 Hz, 2 H), 1.66 (d, *J*=1.6 Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H). **¹³C RMN** (CDCl₃, 125 MHz): 145.9, 142.4, 128.4, 128.2, 125.6, 83.1, 35.6, 30.4, 28.2, 24.8, 13.9. **¹¹B NMR** (CDCl₃, 160 MHz): 30.5. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₈H₂₇BO₂+H]⁺ 287.2176, encontrada 287.2190.

(*Z*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metil-2-fenilhept-3-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (**26i**)

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*Z*)-2-((6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-3-en-2-il)sulfonyl)piridina **15z** (48.9 mg, 0.129 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 193 μL, 0.194 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno), a (*Z*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metil-2-

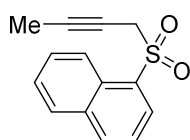
fenilhept-3-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano **26i** (25.8 mg, 63%) como un aceite incoloro. Aislado como único regioisómero.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.24 - 7.32 (m, 4 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 6.40 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 3.86 (dc, $J=9.6$, 7.1 Hz, 1 H), 2.00 - 2.21 (m, 2 H), 1.62 - 1.79 (m, 1 H), 1.34 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J=4.4$ Hz, 12 H), 0.83 - 0.93 (m, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 149.7, 145.7, 128.1, 126.9, 125.6, 82.8, 38.0, 37.5, 28.9, 24.5, 24.4, 22.5, 22.4, 21.6. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.7. **EMAR-EI** (m/z): calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BO}_2]^+$ 314.2417, encontrada 314.2415.

4.3.8.3- Reacción de Matteson viníloga en vinil boronatos portadores de una función fenilsulfona en posición alílica. Síntesis de alil boronatos

- Síntesis de los materiales de partida

1-(but-2-in-1-ilsulfonil)naftaleno (**13ab**)



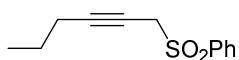
A una disolución de 2-butin-1-ol (1 g, 14.26 mmol) y trietilamina (4 mL, 28.52 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.65 mL, 21.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total de material de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (50 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante del producto mesilado se guardó para su empleo en la siguiente etapa sin purificación previa. En otro matraz se disolvió 1-naftalenotiol (2.5 g, 15.62 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 mL), se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió lentamente NaH (750 mg, 18.53 mmol). La suspensión se agitó durante 5 min a 0 °C. Se disolvió el crudo de reacción de mesilación en acetonitrilo anhidro (5 mL) y se añadió sobre esta suspensión. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Posteriormente se trató la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El propargil tioéter resultante se aisló como un crudo

Parte experimental

de reacción sin ser necesaria una posterior purificación. Este se disolvió en diclorometano anhidro (50 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 7.0 g, 31.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completa oxidación del material de partida. Se añadió entonces una disolución de tiosulfato sódico (0.2 M, 30 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, el residuo se purificó por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 2.29 g, 65% rendimiento global, de 1-(but-2-in-1-ilsulfonil)naftaleno **13ab** como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.79 (m, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 1.68 (s, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 135.6, 134.1, 133.0, 131.6, 129.1, 128.6, 128.2, 127.0, 124.2, 85.0, 66.4, 48.9, 3.6. **EMAR-EI** (*m/z*): calculada para [C₁₄H₁₂O₂S]⁺ 244.0558, encontrada 244.0564.

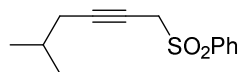
1-fenilsulfonil-hex-2-ino (**13ac**)



Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 2-hexin-1-ol (1.0 g, 10.19 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con tiofenol (1.23 g, 11.21 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (5.02 g, 20.42 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:1 hexano:acetato de etilo), a 1-fenilsulfonil-hex-2-ino **13ac** (1.97 g, 87%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.99 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 3.97 (t, *J*=2.4 Hz, 2 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 1.47 (sxt, *J*=7.2 Hz, 2 H), 0.91 ppm (t, *J*=7.3 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 137.9, 134.0, 128.9, 128.8, 88.8, 67.6, 49.0, 21.6, 20.7, 13.3. **EMAR-ESI** (*m/z*): calculada para [C₁₂H₁₄O₂S+Na]⁺ 245.0606, encontrada 245.0616.

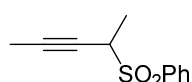
5-metil-1-fenilsulfonil-hex-2-ino (**13ad**)



Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 5-metil-2-hexin-1-ol (1.36 g, 12.17 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con tiofenol (1.52 g, 13.39 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (8.18 g, 36.51 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:1 hexano:acetato de etilo), a 5-metil-1-fenilsulfonil-hex-2-ino **13ad** (2.05 g, 70%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.94 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 3.94 (t, *J*=2.2 Hz, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.58 - 1.80 (m, 1 H), 0.85 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 137.8, 133.9, 128.9, 128.7, 87.8, 68.2, 48.9, 27.7, 27.6, 21.8. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₃H₁₆O₂S+Na]⁺ 259.0763, encontrada 259.0764.

2-fenilsulfonil-pent-3-ino (**13ae**)

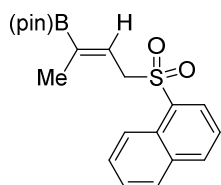


Siguiendo el procedimiento general, la mesilación de 3-pentin-2-ol (488 g, 5.82 mmol) seguida de la reacción de sustitución nucleófila con tiofenol (710 mg, 6.40 mmol) y posterior oxidación de correspondiente tioéter con MCPBA (2.6 g, 11.6 mmol) dio lugar, tras cromatografía en columna (2:1 hexano:acetato de etilo), a 2-fenilsulfonil-pent-3-ino **13ae** (965 g, 81%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.88 - 8.01 (m, 2 H), 7.68 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 3.81 - 3.98 (m, 1 H), 1.78 (d, *J*=2.3 Hz, 3 H), 1.54 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 136.5, 133.9, 129.6, 128.7, 84.0, 72.5, 54.4, 15.3, 3.7. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₁H₁₂O₂S+H]⁺ 209.0630, encontrada 209.0636.

Parte experimental

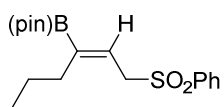
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(naftalen-1-ilsulfonil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**15ab**)



Sobre una disolución bajo atmósfera inerte de CuCl (20 mg, 0.204 mmol), NaOtBu (29 mg, 0.307 mmol), bis(pinacolato)diboro (568 mg, 2.24 mmol), triciclohexilfosfina (69 mg, 0.246 mmol) y 1-(but-2-in-1-ilsulfonil)naftaleno **13ab** (500 mg, 2.04 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) a 0 °C se añadió MeOH (165 µL, 4.08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición de material de partida (cromatografía en capa fina, 2 h). Una vez finalizada la reacción, se añadió MeOH (5 mL) y se filtró a través de Celita®, lavándose ésta con diclorometano. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo) para obtener 670 mg (88%) de (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(naftalen-1-ilsulfonil)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ab** como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 8.83 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J*=7.3, 1.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.93-7.98 (s, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 6.24 (tc, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.13 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 1.32 (d, *J*=1.6 Hz, 3 H), 1.20 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 135.2, 134.2, 134.1, 131.1, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 126.9, 124.3, 124.2, 83.6, 55.7, 24.7, 14.1. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 30.2. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₂₀H₂₅BO₄S+Na]⁺ 395.1458, encontrada 395.1472.

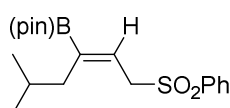
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(fenilsulfonil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (**15ac**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-fenilsulfonilhex-2-ino **13ac** (600 mg, 2.70 mmol) con bis(pinacolato)diboro (754 mg, 2.97 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(fenilsulfonil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ac** (756 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.63 (tt, $J=7.3$, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 6.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 1.84 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.23 (s, 12 H), 1.12 (sxt, $J=7.6$ Hz, 2 H), 0.73 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 138.7, 133.6, 128.9, 128.5, 128.4, 83.6, 56.0, 30.6, 24.7, 22.5, 13.9. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.0. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ 373.1615, encontrada 373.1604.

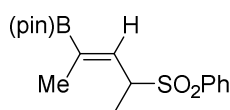
(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-(fenilsulfonil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (15ad)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 5-metil-1-fenilsulfonil-hex-2-ino **13ad** (500 mg, 2.11 mmol) con bis(pinacolato)diboro (589 mg, 2.32 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-(fenilsulfonil)hex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ad** (503 mg, 65%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.63 (tt, $J=7.6$, 1.3 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 6.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.72 - 1.79 (m, 2 H), 1.40 - 1.51 (m, 1 H), 1.23 (s, 12 H), 0.71 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 138.7, 133.7, 129.1, 129.0, 128.5, 83.6, 56.2, 37.4, 28.7, 24.6, 22.4. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 30.2. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$ 319.1771, encontrada 319.1785.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(fenilsulfonil)pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15ae)



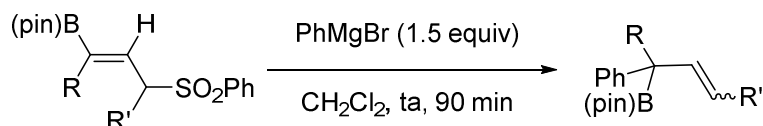
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-fenilsulfonil-pent-3-ino **13ae** (400 mg, 1.92 mmol) con bis(pinacolato)diboro (535 mg, 2.11 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía

Parte experimental

en columna (3:2 hexano:acetato de etilo), a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(fenilsulfonyl)pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ae** (496 mg, 77%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7.81 - 7.86 (m, 2 H), 7.62 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J*=8.2 Hz, 2 H), 6.06 (dc, *J*=10.2, 1.7 Hz, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 1.47 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 1.35 (d, *J*=1.9 Hz, 3 H), 1.24 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 137.5, 136.6, 133.5, 129.3, 128.7, 83.6, 59.6, 24.9, 24.6, 14.2, 13.5. ¹¹B NMR (CDCl₃, 160 MHz): 29.8. EMAR-ESI (*m/z*): calculada para [C₁₇H₂₅BO₄S+Na]⁺ 359.1458, encontrada 359.1452.

- Reacción de Matteson vinílica.



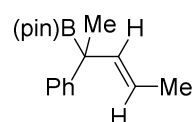
4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilbut-3-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**27a**)²³⁸

A una disolución de (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(fenilsulfonyl)but-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15c** (32.2 mg, 0.10 mmol) en diclorometano anhidro (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 150 µL, 0.150 mmol) lentamente. La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (cromatografía en capa fina, 120 min). Se añadió entonces una disolución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (3:1 hexano:tolueno) para obtener 18.6 mg (72%) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilbut-3-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **27a** como un aceite incoloro.

²³⁸ S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17096.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.21 - 7.30 (m, 4 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 6.25 (dd, $J=17.4$, 10.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J=10.6$, 1.2 Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J=17.4$, 1.1 Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.22 (d, $J=4.2$ Hz, 12 H).

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilpent-3-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (27b)

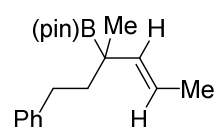


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(fenilsulfonil)pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ae** (33.4 mg, 0.1 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 150 μL , 0.150 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilpent-3-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **27b** (20.4 mg, 74%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.26 - 7.28 (m, 4 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 5.82 (dc, $J=15.6$, 1.7 Hz, 1 H), 5.46 (dc, $J=15.4$, 6.3 Hz, 1 H), 1.75 (dd, $J=6.6$, 1.6 Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.22 (d, $J=8.8$ Hz, 12 H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 147.5, 136.7, 128.1, 127.3, 125.3, 123.1, 83.4, 24.5, 24.5, 23.3, 18.4. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 33.3.

Estereoquímica del doble enlace confirmada por 2D NOESY.

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-1-fenilhex-4-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (27c)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(fenilsulfonil)pent-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **15ae** (33.4 mg, 0.1 mmol) con bromuro de fenetilmagnesio (1.0 M en THF, 150 μL , 0.150 mmol) dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna (5:1 hexano:tolueno), a (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-1-fenilhex-4-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **27c** (23.3 mg, 77%) como un aceite incoloro.

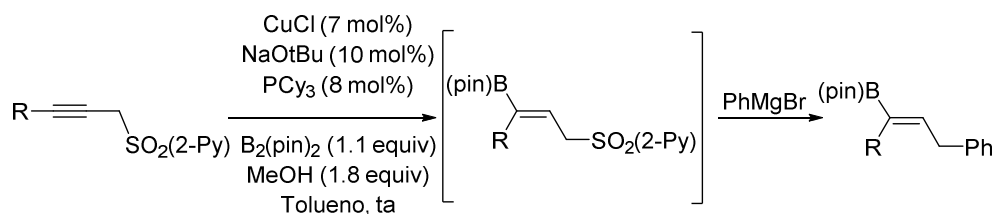
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 3 H), 5.52 (dc, $J=15.4$, 1.6 Hz, 1 H), 5.40 (dc, $J=15.8$, 6.3 Hz, 1 H), 2.45 - 2.65 (m, 2 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.69 (dd, $J=6.1$, 1.4 Hz, 3 H), 1.60 - 1.67 (m, 1 H), 1.24 (d, $J=0.9$ Hz, 12 H), 1.11 (s, 3 H).

Parte experimental

H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): 143.6, 137.7, 128.4, 128.2, 125.4, 122.0, 83.1, 41.2, 32.3, 24.7, 24.6, 20.7, 18.5. ^{11}B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 33.8. EMAR-ESI (m/z): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_2+\text{Na}]^+$ 267.1738, encontrada 267.1748.

Estereoquímica del doble enlace confirmada por 2D NOESY.

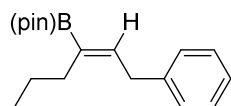
4.3.9-Reacción de borilación/sustitución alílica en versión “one-pot”.



(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**26a**)

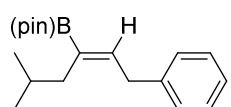
Se añadió CuCl (3.5 mg, 7 mol%), NaO^tBu (4.9 mg, 10 mol%), bis(pinacolato)diboro (143 mg, 0.563 mmol), triciclohexilfosfina (11.5 mg, 8 mol%) y 1-[(2-piridil)sulfonil]-but-2-ino **13d** (100 mg, 0.512 mmol) en un vial, éste se selló, se purgó y se creó una atmósfera inerte introduciendo nitrógeno (por triplicado). Se añadió entonces tolueno (1.3 mL) seguido de MeOH (1.8 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total del material de partida (cromatografía en capa fina, 2 h). Se añadió entonces bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 2.5 equiv.), gota a gota, manteniéndose la agitación durante 60 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (5 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, se obtuvo un crudo que fue posteriormente purificado por cromatografía en columna (3:1 hexano:tolueno) obteniéndose 87.5 mg (66%) de (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano **26a** como un único regioisómero.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (26b)



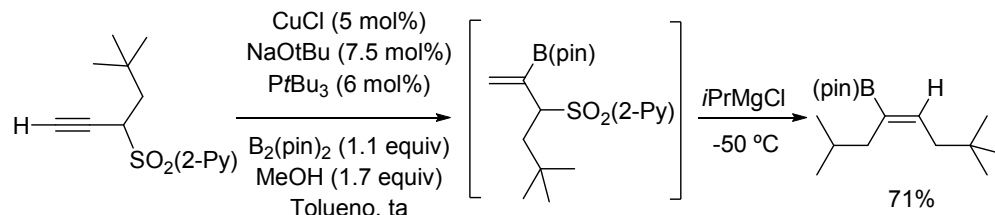
Siguiendo el procedimiento general, la borilación de 1-[(2-piridil)sulfonil]-hex-2-ino **13r** (100 mg, 0.450 mmol) seguida de la adición in situ de bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 3.0 equiv.), dio lugar, tras cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno) a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **26b**, 95.2 mg (74%).

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (26d)



Siguiendo el procedimiento general, la borilación de 5-metil-1-[(2-piridil)sulfonil]-hex-2-ino **13s** (100 mg, 0.423 mmol) seguida de la adición in situ de bromuro de fenilmagnesio (1.0 M en THF, 3.0 equiv.), dio lugar, tras cromatografía en columna (4:1 hexano:tolueno) a (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-1-fenilhex-2-en-3-il)-1,3,2-dioxaborolano **26d**, 89.1 mg (70%).

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,7,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (24g)



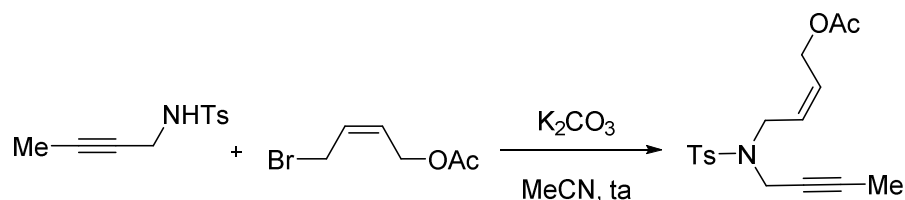
Se añadió CuCl (2.0 mg, 5 mol%), NaO^tBu (2.9 mg, 7.5 mol%), bis(pinacolato)diboro (111 mg, 0.438 mmol), y 2-((5,5-dimetilhex-1-in-3-il)sulfonil)piridina **10v** (100 mg, 0.398 mmol) en un vial, éste se selló, se purgó y se creó una atmósfera inerte introduciendo nitrógeno (por triplicado). Se añadió entonces tolueno (4.0 mL, 0,1M) y por último tri-*tert*-butilfosfina como una disolución 1,0M en hexano (24 µL, 6 mol%), seguido de MeOH (1.7 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total del material de partida (cromatografía en capa fina, 2 h). La

Parte experimental

reacción se enfrió entonces a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 2.5 equiv.), agitándose a esa temperatura durante 40 min. Se añadió una disolución saturada de cloruro amónico (3 mL) y, tras un *proceso estándar de aislamiento*, se obtuvo un crudo marrón que fue posteriormente purificado por cromatografía en columna (2:1 hexano:tolueno) obteniéndose 79 mg (71%) de (Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(2,7,7-trimetiloct-4-en-4-il)-1,3,2-dioxaborolano **24g** como un único regioisómero.

4.3.10- Reacción de carboboración intramolecular, síntesis de pirrolidinas portadoras de grupos alquenilboronato exocíclicos

Síntesis de (Z)-4-((N-(but-2-in-1-il)-4-metilfenil)sulfonamido)but-2-en-1-il acetato (**28**)²³⁹

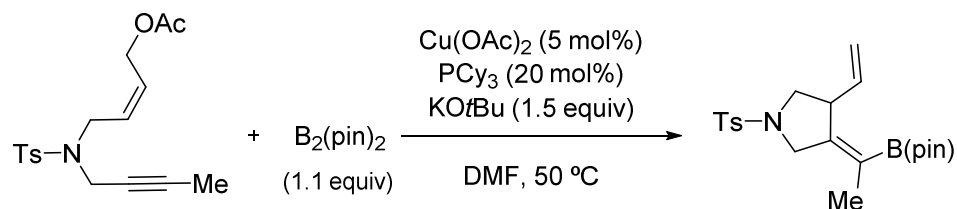


A una mezcla de N-(but-2-in-1-il)-4-metilbencenosulfonamida (300 mg, 1.34 mmol) y K_2CO_3 (370 mg, 2.68 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) bajo atmósfera inerte se añadió (Z)-4-bromobut-2-en-1-il acetato. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (5 mL) y se llevó a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El rudo resultante se purificó por cromatografía en columna (3:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 414 mg (92%) de (Z)-4-((N-(but-2-in-1-il)-4-metilfenil)sulfonamido)but-2-en-1-il acetato **28** como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 5.71 - 5.85 (m, 1 H), 5.53 - 5.68 (m, 1 H), 4.64 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H), 4.01 (c, $J=2.2$ Hz, 2 H), 3.88 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.54 (t, $J=2.2$ Hz, 3 H).

²³⁹ Q. Zhang, W. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1505.

Reacción de carboboración intramolecular, síntesis de (Z)-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-1-tosil-4-vinilpirrolidina (29)



Sobre una disolución de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.8 mg, 5 mol%), triciclohexilfosfina (8.4 mg, 15 mol%), (Z)-4-((N-(but-2-in-1-il)-4-metilfenil)sulfonamido)but-2-en-1-il acetato **28** (67.1 mg, 0.2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (55.9 mg, 0.22 mmol) en DMF (0.5 mL) a 50 °C se añadió KOtBu (1.0 M, 300 μL , 0.3 mmol). La reacción se agitó a 50 °C hasta desaparición del material de partida (cromatografía en placa fina, 90 min). Se filtró sobre Celita[®] y se llevó a cabo entonces un proceso estándar de aislamiento. El crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica (3:1 hexano:acetato de etilo) para dar lugar a 52.7 mg, (65%) de (Z)-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-1-tosil-4-vinilpirrolidina **29** como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 5.79 (ddd, $J=17.0$, 10.1, 6.6 Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=17.0$, 1.6 Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J=10.4$, 1.3 Hz, 1 H), 4.01 (dt, $J=15.4$, 1.3 Hz, 1 H), 3.87 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=14.8$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.03 (dd, $J=8.8$, 6.3 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.20 (s, 12 H). ¹³C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): = 152.5, 143.5, 138.8, 132.5, 129.6, 127.9, 114.1, 83.2, 53.2, 50.7, 45.8, 24.8, 21.5, 17.1. ¹¹B NMR (CDCl_3 , 160 MHz): 29.8. EMAR-EI (m/z): calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BNO}_4\text{S}]^+$ 403.1989, encontrada 403.1991.